

Modelos Matemáticos da Coinfeção do VIH e da Tuberculose

João Paulo Simões Maurício de Carvalho

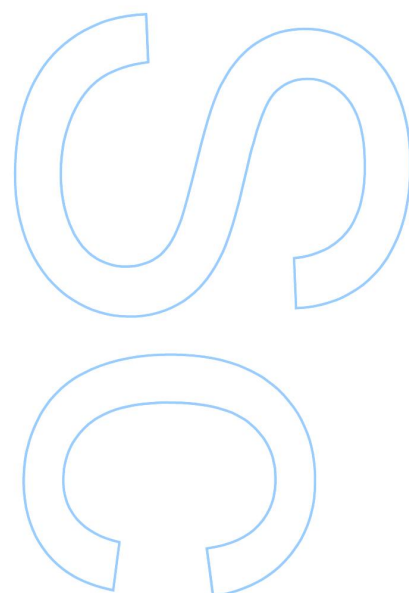
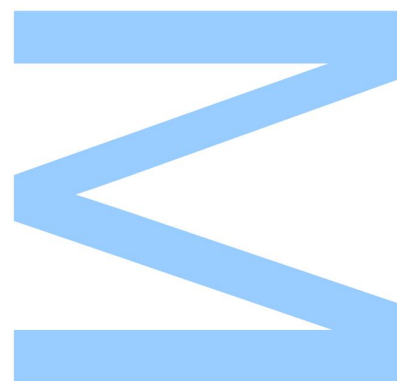
Mestrado em Engenharia Matemática

Departamento de Matemática

2016

Orientador

Prof. Doutora Carla Manuela Alves Pinto, Professor Adjunto, Instituto Superior de Engenharia do Porto (ISEP)

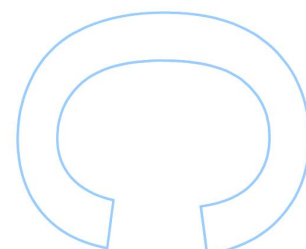
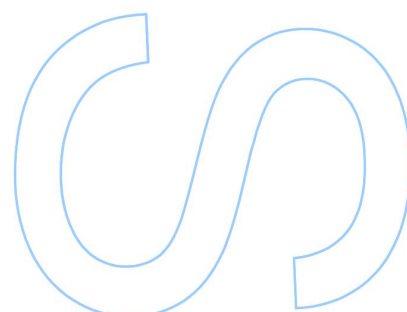
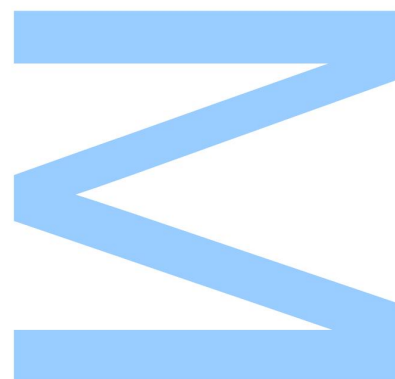




Todas as correções determinadas pelo júri, e só essas, foram efetuadas.

O Presidente do Júri,

Porto, ____ / ____ / ____



À avó Augusta, ao tio Elias e ao avô Políbio.

Agradecimentos

Antes de mais, quero agradecer à Professora Doutora Carla Pinto pela orientação que me deu na tese. Quero enaltecer a sua constante preocupação e dedicação, muitas das vezes em momentos que sei que não eram os mais favoráveis. Um sincero obrigado.

À Ana Carvalho, agradeço pela inteira disponibilidade, ajuda e ainda por todo o material de estudo que contribuiu para a realização e enriquecimento da minha tese.

Agradeço à Associação de Estudantes da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto (AEFCUP), por me ter ajudado a ser uma pessoa mais organizada, competente, e acima de tudo mais responsável. Um especial obrigado à Teresinha e ao Tiago, por terem feito parte desta importante etapa da minha vida.

Agradeço a todos os meus colegas do curso de Astronomia, especialmente aos meus amigos que entraram comigo na Faculdade em 2009. Deixo um especial agradecimento ao Miguel Oliveira, à Catarina Leite, ao Gil Marques e claro, ao Diogo Raposo, por todos os momentos de estudo, convívio e muita diversão.

Não posso deixar de agradecer à Ana Isabel pela melhor amiga que é e pela força da natureza que tem dentro dela. Para além de uma fonte de motivação, é um exemplo a seguir.

Quero agradecer à Fabiana pelo apoio incondicional que me deu. Pela preocupação, pelo carinho e por todas as palavras de aconchego nas alturas certas.

Por último quero agradecer a toda a minha família, especialmente aos meus pais, por todo o apoio, força e ânimo que me deram ao longo da tese, essenciais para que enfrentasse todos os contratempos de cabeça erguida.

Resumo

A tuberculose é uma doença contagiosa, provocada pela *Mycobacterium Tuberculosis*. A doença ataca principalmente os pulmões embora possa incidir noutros órgãos do ser-humano. É associada muitas vezes a países em desenvolvimento, devido à má alimentação e à falta de recursos financeiros, necessários para combater a epidemia. Em 2014 registaram-se 6.3 milhões de novos casos de tuberculose maioritariamente em adultos. A tuberculose atinge mais homens do que mulheres, numa razão de 1.7.

O vírus da imunodeficiência humana, ou VIH, é um retrovírus que destrói o sistema imunitário do ser-humano, responsável pelas defesas do organismo. O VIH pode causar SIDA que é caracterizada por uma falha progressiva do sistema imunitário. A SIDA deixa o organismo vulnerável a infeções oportunistas e cancros. O VIH e a tuberculose têm uma sinergia muito forte. O VIH/SIDA é a causa do reaparecimento da tuberculose, de maior morbidade e de mortalidade. O VIH contribui para a diminuição do período de latência da tuberculose, promovendo a tuberculose ativa nas pessoas coinfectadas com tuberculose. Sabe-se que uma pessoa VIH-positiva coinfectada com tuberculose tem uma percentagem de 50% de desenvolver tuberculose ativa. Esta percentagem é de apenas 10% em pessoas VIH-negativas.

Neste contexto, é assim importante compreender os mecanismos da coinfeção da tuberculose e do VIH, para minorar as consequências nefastas da mesma. Neste trabalho estudam-se modelos de coinfeção do VIH e da tuberculose. Abordam-se aspetos importantes, como sendo as reinfeções exógena e endógena, a existência de bifurcação para trás e as condições da existência da infeção. Propõe-se um modelo simples para a coinfeção que considera a recuperação da tuberculose pelos indivíduos infetados apenas com a tuberculose e pelos coinfectados. Os resultados do modelo são biologicamente aceitáveis.

Abstract

Tuberculosis is an air-born disease caused by *Mycobacterium Tuberculosis*. This disease mainly affects the lungs, even though it might damage some other organs of the human body. It is often linked to developing countries due to bad eating habits and lack of financial resources needed to fight the epidemic. In 2014, 6.3 million new cases of tuberculosis were registered, mostly affecting adults. Tuberculosis infection risk is higher among men than women by a factor of 1.7.

The human immunodeficiency virus, HIV, is a retrovirus that destroys the immune system of the human being, the biological system that is responsible for the body's defences. The HIV may cause AIDS, a disease characterised by a progressive failure of the immune system. AIDS makes the human body vulnerable to opportunistic infections and cancer. There is a strong synergy between HIV and tuberculosis. HIV/AIDS is the cause of tuberculosis reinfection, higher morbidity and mortality. HIV contributes to the decrease of tuberculosis' latency period, promoting active tuberculosis on people already coinfecting with tuberculosis. It is known that a HIV-positive person coinfecting with tuberculosis has a 50% chance of active tuberculosis. This probability is of only 10% on a HIV-negative person.

Within this context, it is important to understand the tuberculosis' and HIV's coinfection mechanisms in order to reduce their nefast consequences. In this work we study mathematical models for the coinfection of HIV and tuberculosis. We approach important aspects such as exogenous and endogenous reinfections, the existence of backward bifurcation and the requirements for infection. We propose a simple model for the coinfection that takes into account the recovery from tuberculosis by infected subjects only by tuberculosis and by coinfecting subjects. Our model's results are biologically acceptable.

Conteúdo

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice de Tabelas	ix
Índice de Figuras	xiv
1 Introdução	1
2 Transmissão da Tuberculose	5
2.1 Modelo de David J. Gerberry (2016)	5
2.2 Modelo de M. G. M. Gomes et al. (2012)	16
2.3 Modelo de S. Mandal e N. Arinaminpathy (2015)	24
3 Coinfeção do VIH e da Tuberculose	35
3.1 Modelo de S. Gakkhar e N. Chavda (2012)	35
3.2 Modelo de C. P. Bhunu et al. (2009)	46
4 Modelo Proposto	73
5 Conclusões	85
5.1 Trabalho Futuro	86
Referências	87

Lista de Tabelas

2.1	Valores dos parâmetros [3].	10
2.2	Valores dos parâmetros do modelo [5].	18
2.3	Dados recolhidos na revisão da literatura. ^a Estimativas da World Health Organization para a incidência de tuberculose no ano 2000 [5].	20
2.4	Valor dos parâmetros estimados. ^a Moda [IC de 95%]. ^b <i>p-value</i> [5].	22
2.5	Valores utilizados para a calibração do modelo [6].	26
2.6	Valores dos parâmetros do modelo [6].	27
2.7	Parâmetros estimados e impactos das intervenções da Figura 2.12 e da Figura 2.13 [6].	29
3.1	Parâmetros [1].	41
3.2	Condições iniciais [1].	41
3.3	Parâmetros do modelo [7].	72
4.1	Valores dos parâmetros.	79

Lista de Figuras

2.1	Curvas de bifurcação que ilustram a (a) bifurcação supercrítica e (b) bifurcação subcrítica em $\mathcal{R}_0 = 1$. As linhas azuis representam o equilíbrio assintoticamente estável, enquanto as linhas vermelhas a tracejado representam equilíbrios instáveis. \mathcal{R}_0^* identifica o limiar da erradicação e P^* a prevalência endêmica em $\mathcal{R}_0 = 1$ [3].	6
2.2	Diagrama do modelo [3].	7
2.3	Região de bifurcação para trás do modelo completo (2.1). Os parâmetros usados são os da Tabela 2.1, à exceção de $c = 0.90$ e $1/\omega = 55$. Variação da proteção da vacina (a) contra a infecção inicial, q_1 , (b) contra a rápida progressão, q_2 e (c) contra a progressão lenta, q_3 . O espaço à direita e acima das linhas é o local onde ocorre bifurcação para trás [3].	12
2.4	Região de bifurcação para trás do modelo completo (2.1). Os parâmetros usados são os da Tabela 2.1, à exceção de $c = 0.90$ e $1/\omega = 55$. (a) Variação da proporção da LTBI que é detetada e tratada com sucesso, r . (b) Variação da cobertura da vacina, c . (c) Variação da duração média da proteção da vacina, $1/\omega$. O espaço à direita e acima das linhas é o local onde ocorre bifurcação para trás [3].	14
2.5	Gráficos da bifurcação para trás (a) e para a frente (b) em $\mathcal{R}_0 = 1$. As curvas a vermelho representam o equilíbrio endêmico assintoticamente localmente estável. As curvas a verde indicam o equilíbrio livre de doença. As curvas a azul tracejado representam a instabilidade do equilíbrio endêmico. Os parâmetros usados são os da Tabela 2.1. Os parâmetros de reinfeção são $\theta_1 = \theta_2 = 3$ em (a) e $\theta_1 = 0.75$ e $\theta_2 = 1.25$ em (b). A taxa de transmissão varia de 0 a 100 [3].	14

2.6	Limites de erradicação como função das taxas de reinfeção exógena, θ_1 , e de reinfeção após a recuperação, θ_2 . (a) Parâmetros da Tabela 2.1. (b) Aumento da detecção/tratamento da LTBI ($r = 0.65$). (c) Aumento da cobertura da vacina sem diminuição da proteção ($c = 0.98$, $\omega = 0$) [3].	15
2.7	Prevalência endêmica da tuberculose ativa em $\mathcal{R}_0 = 1$ como função das taxas de reinfeção exógena, θ_1 , e de reinfeção após a recuperação, θ_2 . (a) Parâmetros da Tabela 2.1. (b) Aumento da detecção/tratamento da LTBI ($r = 0.65$). (c) Aumento da cobertura da vacina sem diminuição da proteção ($c = 0.98$, $\omega = 0$) [3].	15
2.8	Diagrama ilustrativo da seleção hospedeira [5].	16
2.9	Relação entre a proporção de reinfeção, p , e a incidência de tuberculose, Y . Os círculos abertos correspondem aos dados descritos na Tabela 2.3. As curvas correspondem ao modelo da população hospedeira homogênea (pontos) e ao modelo da hospedeira heterogênea (tracejado) [5].	21
2.10	Previsões do modelo para a relação entre a taxa de reinfeção exógena e um novo caso de tuberculose, em função da incidência da mesma doença. O círculo aberto corresponde ao estudo da Cidade do Cabo [29]. As curvas são geradas pelos modelos de melhor ajuste, identificados na Figura 2.9: população hospedeira homogênea (pontos) e ao modelo da população hospedeira heterogênea (tracejado) [5].	23
2.11	Diagrama do modelo. Note que $\lambda = \beta(A + O + B + C + E)$ [6].	24
2.12	Impacto das simulações das 3 intervenções. <i>Improving</i> Dx - intervenções que aumentam ϕ 20%. <i>Improving</i> Rx - intervenções que aumentam α 20%. Cada intervenção é ampliada de forma linear ao longo de três anos, desde o início de 2015 até ao final de 2017 [6].	28
2.13	Impacto das simulações das 3 intervenções fazendo variar x_3 , p , k e μ_d , cujos significados podem ser encontrados na Tabela 2.6. <i>Improving</i> Dx - intervenções que aumentam ϕ 20%. <i>Improving</i> Rx - intervenções que aumentam α 20%. Os parâmetros complementares da Tabela 2.6 e as estimativas do impacto são dados na Tabela 2.7 [6].	32
2.14	Análise de sensibilidade unidirecional relativamente ao impacto relativo dos casos detetados e dos melhores resultados do tratamento. O eixo horizontal corresponde à variação do peso relativo, aquando da alteração de cada um dos parâmetros em 20% [6].	33

2.15	Análise de sensibilidade unidirecional no início do estudo. Note-se que a figura não incorpora qualquer intervenção, avaliando apenas a mudança na incidência provocada pela evolução de cada um dos parâmetros [6].	33
3.1	Ilustração do modelo [1].	36
3.2	Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrio [1].	41
3.3	Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 1, i_1 = 0, i_2 = 0, i_3 = 0]$. . .	42
3.4	Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 0.53, i_1 = 0.66, i_2 = 0, i_3 = 0]$.	42
3.5	Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 0.53, i_1 = 0, i_2 = 0.66, i_3 = 0]$.	44
3.6	Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 0.19, i_1 = 0.36, i_2 = 0.11, i_3 = 0.16]$	44
3.7	Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 0.17, i_1 = 0.17, i_2 = 0.58, i_3 = 0.08]$	45
3.8	Estrutura do modelo [7].	49
3.9	Comportamento das populações quando $\mathcal{R}_2 \rightarrow \infty$. O gráfico (a) representa a população suscetível, S^* , (b) a população infetada, I_H^* , e (c) a população doente, A_H^* . Nesta análise usa-se $\mu N = 0.01$, $\Lambda = 0.029$, $\rho_1 = 0.1$ e $d_A = 1$ [7].	56
3.10	Regiões de estabilidade dos diferentes estados de equilíbrio. O equilíbrio livre de doença é estável quando \mathcal{R}_1 e \mathcal{R}_2 são ambos menores do que 1 [7].	61
3.11	Comportamento da classe de (a) indivíduos suscetíveis, S , (b) infetados (VIH positivo), I_{H_1} e de (c) casos de SIDA, A_{H_1} , quando $\mathcal{R}_{2t} \rightarrow \infty$. Valores utilizados: $\mu N = 0.01$, $\Lambda = 0.029$, $\rho_1 = 0.1$ e $d_A = 0.333$ [7].	66
3.12	Variação das classes do modelo do sistema (3.54) com o tempo [7].	70
3.13	Variação das classes do modelo do sistema (3.54) com o tempo [7].	71
4.1	Diagrama do modelo.	74
4.2	Simulação do modelo para as condições iniciais (a) $s_0 = 0.42, i_{H0} = 0, i_{T0} = 0, c_0 = 0$, (b) $s_0 = 0.57, i_{H0} = 0.38, i_{T0} = 0, c_0 = 0$, (c) $s_0 = 0.39, i_{H0} = 0, i_{T0} = 0.50, c_0 = 0$ e (d) $s_0 = 0.20, i_{H0} = 0.15, i_{T0} = 0.15, c_0 = 0.50$. Os valores dos parâmetros que foram usados encontram-se na Tabela 4.1 exceto os do gráfico (d), que foram usados os valores: $\beta_{H_2} = 6.633$, $\beta_{T_2} = 6$, $\mu_{H_2} = 0.0125$, $\mu_{T_2} = 0.0625$, $\mu_{C_2} = 0.375$	80
4.3	Simulação do modelo para as condições iniciais $s_0 = 0.20, i_{H0} = 0.15, i_{T0} = 0.15, c_0 = 0.50$. Os valores dos parâmetros que foram usados encontram-se na Tabela 4.1 exceto os parâmetros: $\beta_{H_2} = 6.633$, $\beta_{T_2} = 6$, $\mu_{H_2} = 0.0125$, $\mu_{T_2} = 0.0625$, $\mu_{C_2} = 0.375$	81

- 4.4 Dinâmica da população de suscetíveis (a), infetados com o VIH (b), tuberculose (c) e coinfectados (d), para diferentes valores de β_{H_2} . Os parâmetros são os da Tabela 4.1. Condições iniciais: $s_0 = 0.53, i_{H_0} = 0.66, i_{T_0} = 0, c_0 = 0$. . . 82
- 4.5 Dinâmica da população de suscetíveis (a), infetados com o VIH (b), tuberculose (c) e coinfectados (d), para diferentes valores de β_{T_2} . Os parâmetros são os da Tabela 4.1. Condições iniciais: $s_0 = 0.53, i_{H_0} = 0, i_{T_0} = 0.66, c_0 = 0$. . . 83
- 4.6 Dinâmica da população de suscetíveis (a), infetados com o VIH (b), tuberculose (c) e coinfectados (d), para diferentes valores de α_{T_2} . Os parâmetros são os da Tabela 4.1. Condições iniciais: $s_0 = 0.19, i_{H_0} = 0, i_{T_0} = 0.11, c_0 = 0$. . . 84

Capítulo 1

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pela *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) e é transmitida pelo ar por pessoas infectadas. O Mtb pode sobreviver no ar durante cerca de duas horas. Ataca principalmente os pulmões originando a tuberculose pulmonar, embora também possa incidir noutros órgãos, como por exemplo os rins, os intestinos ou até os ossos. Este tipo de tuberculose é usualmente designado por tuberculose extrapulmonar. [1, 3, 15, 19]

Quando o nosso sistema imunitário não é capaz de eliminar as bactérias da tuberculose mas consegue parar a sua propagação, diz-se que esta está no estado latente. Quando não consegue parar a sua propagação diz-se que está no estado ativo. [14, 16]

A dinâmica da transmissão da doença é cada vez mais estudada dado o impacto negativo que esta tem em todo o mundo. Por ano, há cerca de 9 milhões de novos casos de tuberculose. [16, 19]

A tuberculose é associada muitas vezes aos países menos desenvolvidos. Por um lado, a extrema pobreza da maioria das populações destes países não lhes permite fazer uma alimentação minimamente saudável, com consequências nefastas em termos do sistema imunitário. Por outro lado, deve referir-se igualmente que os escassos recursos financeiros desses países impede a existência de programas eficazes de combate à doença, facilitando a sua propagação. [16, 17]

Em 2014 foram notificados a nível mundial, 6.3 milhões de novos casos de tuberculose relatados à Organização Mundial de Saúde (OMS) por programas de tuberculose nacionais. Os casos mais notificados foram em pessoas adultas. As crianças, com menos de 15 anos de idade, foram responsáveis por 6.5% dos casos, variando entre 3.4% na região do Pacífico Ocidental e 9.5% na região do Mediterrâneo Oriental. Neste ano, a razão masculino/feminino dos casos em todas as faixas etárias foi de 1.7 em todo Mundo, variando entre 1.0 na

Região do Mediterrâneo Oriental e 2.1 na Região do Pacífico Ocidental. Relativamente à multirresistência da tuberculose aos tratamentos (MDR-TB), dos 480 000 casos estimados a nível mundial, apenas cerca de 25% foram detetados e relatados. A nível global, estima-se que 3.3% dos novos casos de tuberculose, e 20% de casos tratados, têm MDR-TB. Estes números são alarmantes tendo em conta que permanecem praticamente inalterados nos últimos anos. Dos cerca 480 000 novos casos de MDR-TB em 2014, morreram 190 000 pessoas. Em 2015, o sucesso do tratamento para pacientes com MDR-TB foi igual ou superior a 75% em 43 dos 127 países e territórios que relataram esses casos. Apenas a Estónia, a Etiópia e Myanmar não atingiram esses registos. Essencialmente devido à perda de acompanhamento, dos pacientes em tratamento com MDR-TB, só 50% foram tratados com sucesso. Por todos estes motivos, e apesar do número de casos de tuberculose nos países da União Europeia e da Área Económica Europeia (UE/AEE) ter diminuído cerca de 53%, e da mortalidade por tuberculose ter reduzido 47% desde 1990 em todo Mundo, esta doença continua a ser motivo de séria preocupação. [16, 17]

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é o vírus que destrói o sistema imunitário, responsável pelas defesas do organismo, deixando assim os indivíduos mais suscetíveis à mercê de infeções. A par do VIH, a tuberculose é atualmente umas das principais causas de morte a nível global. Em 2014, a tuberculose foi responsável pela morte de cerca de 1.5 milhões de pessoas, maioritariamente homens, em todo Mundo. Desses 1.5 milhões de pessoas, 27% contraíam o vírus do VIH. Também, cerca de 12% das pessoas que desenvolveram tuberculose em 2014, eram seropositivas. Estes dados, relativos a coinfeção do vírus do VIH e da tuberculose, são extremamente preocupantes no que toca à propagação da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e da tuberculose. Ainda sobre a coinfeção, é importante referir que África é, claramente, o continente que regista mais casos de VIH em pessoas infetadas com tuberculose, nomeadamente a África do Sul. Também a Índia é um caso preocupante. [8, 14, 16, 17, 18]

Todos estes fatores são motivo mais do que suficiente para incentivar o investimento no setor do combate à tuberculose, tentando assim reduzir ao máximo o número de casos da doença no Mundo. Um dos objetivos da World Health Assembly passa mesmo por definir uma estratégia que tente eliminar a doença até ao ano de 2035. Esta estratégia baseia-se em três pilares: Integração, cuidados e prevenção centrados nos pacientes; fortes medidas públicas e sistemas de apoio; intensificação da investigação e da inovação. Uma das ferramentas cada vez mais utilizada no estudo e na prevenção de doenças contagiosas, nomeadamente a tuberculose, o VIH, etc, é a matemática, mais concretamente a modelação matemática. [13, 15, 16]

Assim, são vários os modelos matemáticos que tentam responder às perguntas acerca da transmissão epidémica, para as quais ainda não se tem resposta. Os primeiros a surgir eram modelos simples, como os modelos SIS (suscetíveis \rightarrow infetados \rightarrow suscetíveis). Existem ainda os modelos SIR (suscetíveis \rightarrow infetados \rightarrow recuperados) e em alternativa os modelos SIRS (suscetíveis \rightarrow infetados \rightarrow recuperados \rightarrow suscetíveis). Para além destes, surgiram modelos mais complexos que foram analisados nesta tese, como os modelos SIS-VS (suscetíveis \rightarrow infetados \rightarrow suscetíveis \rightarrow vacinados) e SEIR (suscetíveis \rightarrow expostos \rightarrow infetados \rightarrow recuperados). [18, 20]

As informações contidas num sistema de equações de um modelo matemático podem ser verbalizadas. Todavia, a matemática é uma forma mais poderosa de as transmitir. Normalmente, a população dos modelos está dividida em compartimentos, ou classes. Se a população for muito grande, a transferência de indivíduos de uma classe para outra é um processo contínuo, pelo que se pode representar essa transferência através de um sistema de equações diferenciais. É usual desenharem-se gráficos para se perceber melhor a variação do número de indivíduos em cada uma das classes. A estas classes estão associados vários parâmetros que ajudam a compreender a transmissão do vírus/doença, os tratamentos, as reinfeções, e outros processos que interesse estudar. Os valores destes parâmetros podem ser adaptados/calibrados num modelo, ou então estimados, caso os valores existentes não sejam adequados ao trabalho que se pretende desenvolver. [8, 18]

Nesta tese, analisamos modelos matemáticos para a transmissão da tuberculose e de modelos matemáticos da coinfeção do VIH e da tuberculose. Será ainda proposto um modelo, desenvolvido a partir do modelo [1]. No Capítulo 2 resume-se um modelo que estuda a relação entre os fatores que influenciam a probabilidade de ocorrência de bifurcação para trás e a eliminação da tuberculose. Estudamos ainda o impacto que a bifurcação para trás tem na saúde pública [3]. Analisamos também o número de casos de pessoas infetadas com tuberculose por reinfeção, através de um modelo que reúne dois mecanismos: A infeção por tuberculose aumenta a suscetibilidade de reinfeção; a infeção ocorre a uma taxa mais elevada na sub-população de alto risco [5]. Ainda dentro dos modelos para a transmissão da tuberculose, estudamos o impacto do atraso do paciente na procura de cuidados médicos, assim como as consequências que este pode ter na saúde dos indivíduos [6].

No Capítulo 3 resumimos um modelo para a coinfeção. Escrevemos os números básicos de reprodução para o VIH, para a tuberculose e para a coinfeção. Analisamos ainda regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrio e simulamos o modelo para diferentes condições iniciais no intuito de estudar o seu comportamento [1]. Analisamos, por fim, dinâmicas da coinfeção do VIH e da tuberculose em indivíduos com e sem tratamento, a fim de podermos

tirar conclusões que nos poderão ser úteis na construção de novos modelos [7]. No Capítulo 4 apresentamos o novo modelo por nós proposto. Este é uma adaptação do modelo de Gakkhar e Chavda (2012). Estudamos os pontos de equilíbrio e a sua estabilidade e calculamos os números de reprodução. Fazemos simulações do modelo para parâmetros relevantes, como sendo as taxas de infecção por VIH e tuberculose.

No final tecem-se as conclusões e fala-se sobre o trabalho futuro.

Capítulo 2

Modelos Matemáticos para a Transmissão da Tuberculose

2.1 Modelo de David J. Gerberry (2016)

Gerberry [3] estuda aspetos práticos da bifurcação para trás (ou subcrítica) de um modelo da tuberculose que incorpora vários parâmetros que produzem essa bifurcação, como por exemplo a reinfeção exógena e a vacinação imperfeita. O modelo incorpora ainda o tratamento da infeção da tuberculose no estado latente (LTBI) e a interferência da vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), na deteção da LTBI.

Na maioria dos modelos divididos em classes, o número básico de reprodução, \mathcal{R}_0 , determina se uma doença pode persistir ou não na população. Se $\mathcal{R}_0 > 1$, os indivíduos infetados transmitem a bactéria e a tuberculose propaga-se na população. Se $\mathcal{R}_0 < 1$, a doença desaparece da população. Matematicamente isto acontece por causa de uma bifurcação para a frente (ou supercrítica) em $\mathcal{R}_0 = 1$, como se pode observar na Figura 2.1a. Nesta situação, a estabilidade assintótica varia entre o equilíbrio livre de doença, que existe quando $\mathcal{R}_0 < 1$, e o equilíbrio endémico, que existe quando $\mathcal{R}_0 > 1$. Em alguns modelos de doenças infecciosas, a relação entre o \mathcal{R}_0 e a persistência da infeção é mais difícil de analisar. Na bifurcação para trás pode haver um equilíbrio endémico assintoticamente estável, ainda que $\mathcal{R}_0 < 1$. Vê-se pela Figura 2.1b que a estabilidade assintótica do equilíbrio livre de doença é igual à da bifurcação supercrítica. A diferença é que o equilíbrio endémico em $\mathcal{R}_0 = 1$ é instável e existe para valores de $\mathcal{R}_0 < 1$. Eis algumas implicações epidemiológicas dos autores [21, 22]:

- Para os parâmetros fixos do modelo, é possível que a doença prevaleça mesmo para $\mathcal{R}_0 < 1$, de facto, a doença ocorre se a prevalência da infeção inicial for maior que a

prevalência no equilíbrio endêmico instável;

- Para se obter um ajuste endêmico, em que as medidas de controlo são a redução do número básico de reprodução, a condição $\mathcal{R}_0 < 1$ não é suficiente para erradicar a doença. Em alternativa, o número básico de reprodução deve ser menor do que o limiar de erradicação, \mathcal{R}_0^* , a fim de eliminar a doença;
- Se \mathcal{R}_0 aumenta e ultrapassa o limiar $\mathcal{R}_0 = 1$, a prevalência do equilíbrio é descontínua como a função do \mathcal{R}_0 . À medida que \mathcal{R}_0 atravessa 1 a partir de baixo, a introdução de um número arbitrariamente pequeno de indivíduos infetados resulta na prevalência de um equilíbrio endêmico $P^* > 0$, como mostra a Figura 2.1b.

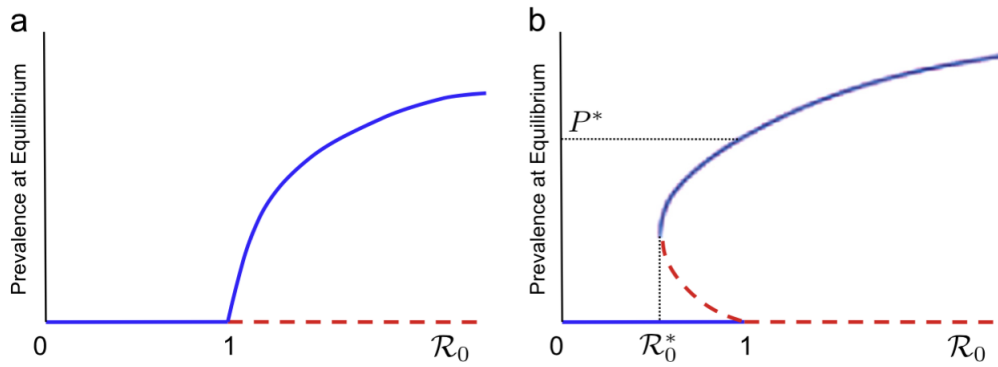


Figura 2.1: Curvas de bifurcação que ilustram a (a) bifurcação supercrítica e (b) bifurcação subcrítica em $\mathcal{R}_0 = 1$. As linhas azuis representam o equilíbrio assintoticamente estável, enquanto as linhas vermelhas a tracejado representam equilíbrios instáveis. \mathcal{R}_0^* identifica o limiar da erradicação e P^* a prevalência endêmica em $\mathcal{R}_0 = 1$ [3].

Modelo

Em 2009, o modelo de Gerberry [4] tem como objetivo estudar a influência da vacinação com BCG na capacidade de deteção da LTBI na população.

Como se pode observar no diagrama da Figura 2.2, o modelo é dividido em sete classes: suscetíveis, S , expostos (ou infetados de forma latente), E , vacinados, V , vacinados e infetados de forma latente, E_V , infecciosos (ou infetados com tuberculose ativa) e tratados, I_T , infecciosos e não tratados, I_U e recuperados R .

O modelo pode ser descrito pelas equações diferenciais do sistema (2.1).

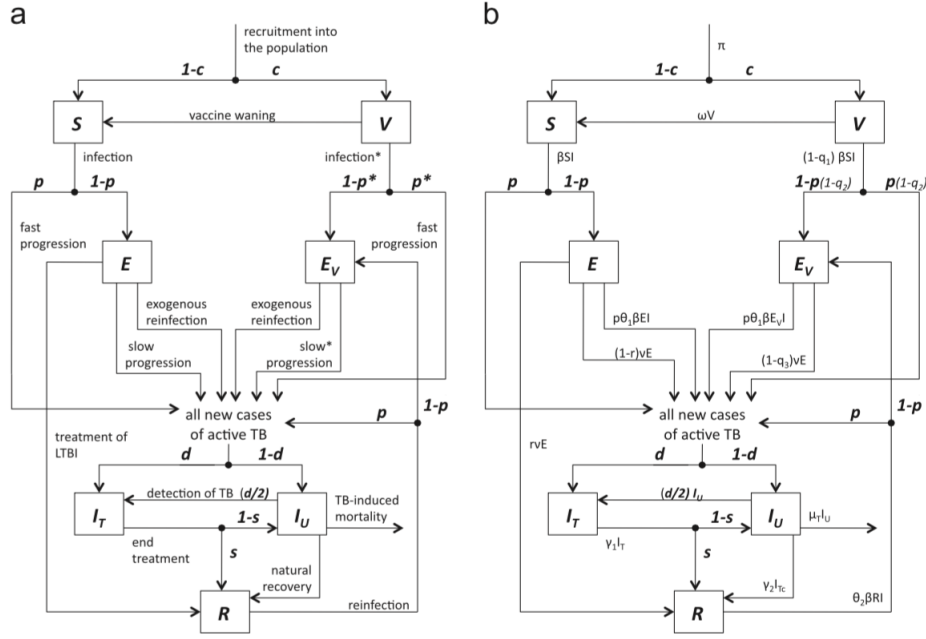


Figura 2.2: Diagrama do modelo [3].

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= (1 - c)\pi + \omega V - \beta SI - \mu S \\
 \frac{dV}{dt} &= c\pi - \omega V - (1 - q_1)\beta VI - \mu V \\
 \frac{dE}{dt} &= (1 - p)\beta SI - (\nu E + \theta_1 p \beta EI) - \mu E \\
 \frac{dE_V}{dt} &= [1 - p(1 - q_2)](1 - q_1)\beta VI + (1 - p)\theta_2 \beta RI \\
 &\quad - [(1 - q_3)\nu E_V + \theta_1 p \beta E_V I] - \mu E_V \\
 \frac{dI_T}{dt} &= d[(1 - r)\nu E + \theta_1 p \beta EI + p \beta SI + p(1 - q_2)(1 - q_1)\beta VI \\
 &\quad + (1 - q_3)\nu E_V + \theta_1 p \beta E_V I + p \theta_2 \beta RI] - \gamma_1 I_T - \mu I_T + \frac{d}{2} I_U \\
 \frac{dI_U}{dt} &= (1 - d)[(1 - r)\nu E + \theta_1 p \beta EI + p \beta SI + p(1 - q_2)(1 - q_1)\beta VI \\
 &\quad + (1 - q_3)\nu E_V + \theta_1 p \beta E_V I + p \theta_2 \beta RI] + (1 - s)\gamma_1 I_T - \gamma_2 I_U \\
 &\quad - (\mu + \mu_T) I_U - \frac{d}{2} I_U \\
 \frac{dR}{dt} &= s\gamma_1 I_T + \gamma_2 I_U + r\nu E - \theta_2 \beta RI - \mu R,
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

onde $I = I_T + I_U$ representa o número total de indivíduos infetados com tuberculose ativa. Os parâmetros são baseados nos valores utilizados em países desenvolvidos, especialmente nos EUA, adaptando-os depois aos vários cenários de vacinação e tratamento da LTBI.

O coeficiente de transmissão da doença é dado por β . Após a infeção inicial há uma proporção de indivíduos que progride rapidamente para a tuberculose ativa, p , e outra que se mantém no estado latente, $1 - p$ [9, 23]. As infeções que estão latentes no organismo podem evoluir para infeções ativas através de duas formas:

1. Reativação da infeção no estado latente também chamada de “progressão lenta”;
2. Reinfeção exógena, isto é, a infeção volta a manifestar-se devido a uma nova infeção (por tuberculose) [9, 24].

A taxa de progressão lenta da LTBI para tuberculose ativa é dada por ν . O parâmetro μ é a taxa de morte natural e μ_T a taxa de morte devido à tuberculose ativa. Assume-se que a esperança média de vida é de $1/\mu$. Como forma de simplificar o estudo, assume-se também que a taxa de recrutamento $\pi = \mu$, que resulta numa população total de 1. A taxa de deteção e de sucesso do tratamento da tuberculose ativa é dada pelo parâmetro d e s , respetivamente. O tempo médio de duração do tratamento é $1/\gamma_1$. A taxa de cura de forma natural da tuberculose ativa é dada pelo parâmetro γ_2 .

Encontrar estatísticas para o tratamento da LTBI é mais complicado dado que não há registo de dados *standard* como há para a tuberculose ativa. Recorre-se então a estimativas e parte-se de alguns pressupostos considerados razoáveis para encontrar valores para estes parâmetros. A taxa de sucesso da deteção/tratamento da LTBI é dada pelo parâmetro r . A eficácia da BCG divide-se em três: eficácia na prevenção da infeção inicial (q_1); eficácia na prevenção da rápida progressão (q_2); eficácia na prevenção da progressão lenta (q_3). Note-se que $0 \leq q_1; q_2; q_3 \leq 1$, onde $q_i = 1$ representa uma eficácia perfeita. Embora as vacinas sejam mais frequentemente associadas à prevenção da infeção inicial, (q_1), há evidências que mostram que o modo de proteção da BCG é o de reduzir a velocidade de progressão da doença ativa ($q_2; q_3$) [25, 26, 27, 28]. Embora a BCG previna a infeção inicial, não se acredita que a vacina previna a reinfeção exógena [25, 30]. A duração média da proteção da vacina é $1/\omega$ e considera-se o parâmetro c como sendo a taxa de cobertura de vacinação nos recém-nascidos.

Neste artigo, as taxas de reinfeção exógena e taxa de reinfeção após a recuperação, θ_1 e θ_2 , respetivamente, são variáveis exploratórias e variam dentro de intervalos grandes, embora se continue a tentar encontrar intervalos com valores aceitáveis. Se $\theta_1 < 1$ então a infeção no estado latente dá proteção contra uma nova infeção [9]. Se $\theta_1 > 1$ indica que a infeção de

tuberculose no estado latente aumenta a suscetibilidade a uma nova infecção. Também, após a recuperação da tuberculose ativa, os indivíduos estão sujeitos a uma reinfeção. Há estudos que mostram que indivíduos que já tiveram a infecção ativa são mais suscetíveis à infecção do que os que nunca estiveram infetados [29]. O modelo permite, portanto, a reinfeção após a recuperação, que é medida pelo fator θ_2 ($\theta_2 < 1$ representa proteção e $\theta_2 > 1$ representa uma grande suscetibilidade).

Aceita-se a teoria de que a LTBI fornece alguma imunidade contra a reinfeção exógena, isto é, $\theta_1 < 1$ [9]. Para explicar esta teoria são sugeridos dois mecanismos [10]:

- A infecção afeta cada indivíduo de forma diferente, recrutando, assim, indivíduos de alto risco para a população de risco à reinfeção;
- A própria tuberculose aumenta a vulnerabilidade à reinfeção.

Se se partir do pressuposto que $\theta_1 = \theta_2$, então o primeiro mecanismo é o mais aceitável [5]. A versão homogénea deste modelo estima que a taxa de reinfeção é $\theta_1 = \theta_2 = 3.87$ e a versão heterogénea que a taxa de reinfeção é $\theta_1 = \theta_2 = 0.51$. Uma vez que clinicamente é quase impossível distinguir as taxas de reinfeção exógena e após a recuperação, consideram-se os intervalos $0 < \theta_1 < 1$ e $0 < \theta_2 < 5$, para as taxas de reinfeção no estudo deste artigo. Os valores dos parâmetros podem ser consultados na Tabela 2.1.

Equilíbrio Livre de Doença

Para se analisar a existência de bifurcação para trás, tem de se encontrar primeiro o equilíbrio livre de doença.

Se a população está livre de infecção, isto é, se $E = E_V = I_T = I_U = 0$, o sistema (2.1) fica reduzido ao sistema (2.2).

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= (1-c)\pi + \omega V - \mu S \\ \frac{dV}{dt} &= c\pi - \omega V - \mu V \\ \frac{dR}{dt} &= -\mu R,\end{aligned}\tag{2.2}$$

logo, o equilíbrio livre de doença é dado por

$$\mathcal{X}^* = (S^*, V^*, E^*, E_V^*, I_T^*, I_U^*, R^*)^T = \left(\frac{(1-c)\mu\pi + \omega\pi}{\mu(\mu + \omega)}, \frac{c\pi}{\mu + \omega}, 0, 0, 0, 0, 0 \right)^T \tag{2.3}$$

Parâmetros	Símbolo	Valor
Probabilidade de rápida progressão	p	0.05
Taxa de progressão lenta	ν	0.00075
Duração média do tratamento da TB ativa	$1/\gamma_1$	0.0769
Taxa de cura natural da TB ativa	γ_2	0.058
Taxa de mortalidade por TB	μ_T	0.12
Esperança média de vida (anos)	$1/\mu$	78
Taxa de recrutamento	π	$1/78$
Taxa de detecção da TB ativa	d	0.92
Taxa de sucesso do tratamento da TB ativa	s	0.83
Taxa de cobertura de vacinação dos recém-nascidos	c	0.00
Duração média da proteção da vacina (anos)	$1/\omega$	15
Eficácia da vacina na prevenção da infecção inicial	q_1	0.24
Eficácia da vacina na prevenção da rápida progressão	q_2	0.24
Eficácia da vacina na prevenção da progressão lenta	q_3	0.24
Proporção de LTBI detectada e tratada com sucesso	r	0.10

Tabela 2.1: Valores dos parâmetros [3].

Número Básico de Reprodução

Na maioria dos sistemas epidemiológicos, se $\mathcal{R}_0 < 1$ um indivíduo infeccioso, em média, não consegue substituir a sua infecção e morre. Se $\mathcal{R}_0 > 1$ então o número de indivíduos infecciosos aumenta, provocando uma epidemia. Para estudarmos a bifurcação para trás no sistema (2.1) tem que se calcular primeiro o número básico de reprodução. O cálculo é baseado em [4] para o modelo em que a transmissão depende da frequência.

Usando a formulação de [11], vem que

$$\mathcal{R}_0 = -\vec{h} \cdot G^{-1} \vec{\Theta} \quad (2.4)$$

onde \vec{h} representa o estado da infecção em cada grau da doença, G representa a matriz de taxa de transição e Θ_i dá a probabilidade com que a nova infecção vai estar no estado i da doença. Como se pode observar pela Figura 2.2, o sistema (2.1) possui 4 estados de doença: infetados de forma latente e não vacinados (E), infetados de forma latente e vacinados (E_V), infecciosos e tratados (I_T) e infecciosos e não tratados (I_U), que correspondem aos estados de doença $i = 1, 2, 3$ e 4 , respetivamente. As expressões de \vec{h} , G e $\vec{\Theta}$ são dadas por

$$\vec{h}^T = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{\beta\pi(\mu - \mu cq_1 + \omega)}{\mu(\mu + \omega)} & \frac{\beta\pi(\mu - \mu cq_1 + \omega)}{\mu(\mu + \omega)} \end{bmatrix}$$

$$G = \begin{bmatrix} -\nu - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu - (1 - q_3)\nu & 0 & 0 \\ d(1 - r)\nu & d(1 - q_3)\nu & -\gamma_1 - \mu & d/2 \\ (1 - d)(1 - r)\nu & (1 - d)(1 - q_3)\nu & (1 - s)\gamma_1 & -d/2 - \gamma_2 - \mu - \mu_T \end{bmatrix}$$

$$\vec{\Theta} = \begin{bmatrix} \frac{(1 - p)[(1 - c)\mu + \omega]}{(1 - cq_1)\mu + \omega} \\ \frac{[1 - p(1 - q_2)](1 - q_1)\mu c}{(1 - cq_1)\mu + \omega} \\ \frac{dp[\mu(1 - c) + \omega + (1 - q_1)(1 - q_2)\mu c]}{(1 - cq_1)\mu + \omega} \\ \frac{(1 - d)p[\mu(1 - c) + \omega + (1 - q_1)(1 - q_2)\mu c]}{(1 - cq_1)\mu + \omega} \end{bmatrix}$$

O número básico de reprodução é assim dado pela expressão

$$\mathcal{R}_0 = K[(p\mu + \nu) - r\nu(1 - p) - cK_2], \quad (2.5)$$

onde K e K_2 são dados por

$$K = \frac{\beta\pi(\gamma_1 - \gamma_1 ds + \mu + d\gamma_2 + d/2 + d\mu_T)}{\mu(\nu + \mu)[(\mu + \mu_T + \gamma_2 + ds/2)\gamma_1 + \mu(d/2 + \mu + \mu_T + \gamma_2)]}$$

e

$$K_2 = \frac{\mu\nu(1 - p)(\mu + \nu r)q_3}{(\mu + \omega)(\nu - \nu q_3 + \mu)} + \frac{\mu(\nu + \mu)(p\mu - p\mu q_2 + \nu - \nu q_3)q_1}{(\mu + \omega)(\nu - \nu q_3 + \mu)} - \frac{\mu(\nu + \mu)[\nu r(1 - p) - \mu q_2 p]}{(\mu + \omega)(\nu - \nu q_3 + \mu)}.$$

O termo $K(p\mu + \nu)$ representa o número básico de reprodução sem tratamento da LTBI e sem vacinação, isto é, quando $r = c = 0$. O número básico de reprodução, devido ao tratamento da LTBI, é dado por $Kr\nu(1 - p)$ e dado por cKK_2 devido ao efeito da vacinação. De espantar é o facto de que quando o tratamento da LTBI é alto e a eficácia da vacinação é baixa (i.e., $r \gg q_1, q_2, q_3$), a vacina pode fazer aumentar o número básico de reprodução impedindo a deteção da LTBI.

Existência de bifurcação para trás

O modelo matemático descrito inclui várias características que tornam o controlo da tuberculose complicado, como por exemplo: a reinfeção, a vacina que confere apenas imunidade parcial e que funciona de três formas possíveis, o tratamento da LTBI e o equilíbrio entre a vacinação e o tratamento da LTBI. Como o modelo partilha características de modelos de tuberculose mais simples que apresentam bifurcação para trás, assume-se que o mesmo também apresenta bifurcação para trás.

Na Figura 2.3 e Figura 2.4 estão representados os limiares para as taxas de reinfeção, θ_1 e θ_2 , que dão origem à bifurcação para trás no sistema completo (2.1). Os parâmetros usados são os da Tabela 2.1, que são dados usados nos EUA. Houve no entanto duas exceções: $c = 0.90$ e $1/\omega = 55$. Estes ajustes foram feitos com a finalidade de observar o efeito da variação das eficácias das vacinas. Como nos EUA se considera $c = 0$, não seria possível observar esse efeito caso não se fizesse a alteração para adequar aos países onde vacinação é feita em grande escala. Observa-se pela Figura 2.4a que a taxa de deteção/tratamento da

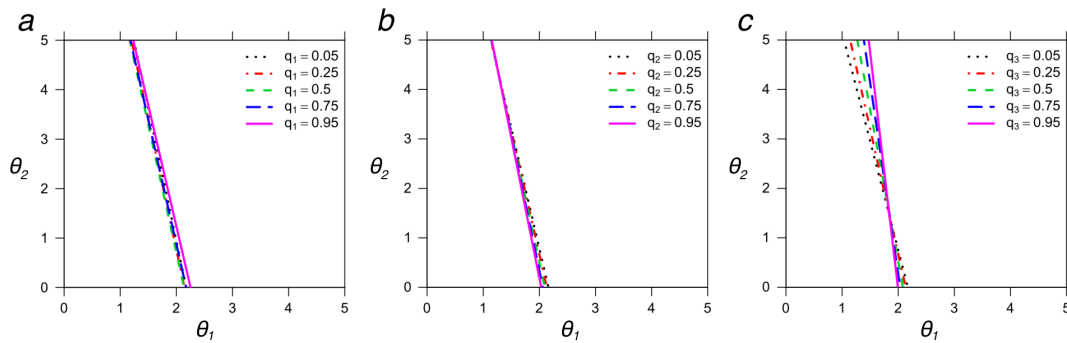


Figura 2.3: Região de bifurcação para trás do modelo completo (2.1). Os parâmetros usados são os da Tabela 2.1, à exceção de $c = 0.90$ e $1/\omega = 55$. Variação da proteção da vacina (a) contra a infeção inicial, q_1 , (b) contra a rápida progressão, q_2 e (c) contra a progressão lenta, q_3 . O espaço à direita e acima das linhas é o local onde ocorre bifurcação para trás [3].

LTBI, r , tem o efeito mais significativo na região das taxas de reinfeção, que dão origem à bifurcação para trás. Pode-se ainda observar que variar cada uma das três eficácias da vacina, q_1 , q_2 e q_3 , e variar a cobertura da vacina, c , não vai ter um efeito relevante no limiar para a existência de bifurcação para trás.

Magnitude da bifurcação para trás

Nesta secção considera-se a magnitude das bifurcações produzidas através de duas medidas

que quantificam o impacto epidemiológico na bifurcação para trás: o limite de erradicação, \mathcal{R}_0^* , que especifica o valor do número básico de reprodução que garanta a eliminação da doença, e a prevalência da doença endêmica em $\mathcal{R}_0 = 1$, P^* , que especifica o tamanho da descontinuidade na prevalência endêmica quando \mathcal{R}_0 cruza o valor 1 a partir de valores inferiores (Figura 2.1).

Enquanto as implicações práticas da bifurcação para trás são de grande importância na gestão da saúde pública, deve-se ter consciência que estas podem ser ainda complicadas de detetar. Mais especificamente, se uma “pequena” bifurcação para trás, e entenda-se “pequena” quando \mathcal{R}_0^* toma valores próximos de 1 e P^* valores próximos de 0, tivesse estimativas em tempo real, estas não seriam precisas o suficiente, tanto do número básico de reprodução como da prevalência da doença, para se distinguir entre bifurcação para trás e bifurcação para a frente (Figura 2.1).

Pode-se observar na Figura 2.5a e 2.5b, dois diagramas de bifurcação para trás e para a frente para o modelo completo (2.1). A Figura 2.5a mostra a bifurcação para trás para $\theta_1 = \theta_2 = 3$, ou seja, os indivíduos infetados de forma latente e os indivíduos recuperados têm três vezes maior probabilidade de serem infetados com tuberculose do que os indivíduos da classe dos suscetíveis. Neste cenário, que é improvável de acontecer, vê-se uma grande bifurcação para trás em que $\mathcal{R}_0^* \approx 0.72$ e $P^* \approx 0.06$. Repetindo este processo para valores de θ_1 e θ_2 entre 0 e 5, consegue-se perceber \mathcal{R}_0^* e P^* como funções de taxas de reinfeção (Figuras 2.6 e 2.7).

Conclusões

O estudo da bifurcação para trás põe em alerta a saúde pública, na medida em que sugere que as taxas de transmissão da doença devem ser reduzidas, abaixo do limite padrão $\mathcal{R}_0 = 1$, a fim de eliminar a infeção. Como tal, é natural que sejam reunidos esforços para tentar evitar a possibilidade de existência de bifurcação para trás. Ora, este pensamento não é de todo correto, uma vez que os fatores que aumentam a probabilidade de existência de bifurcação para trás também são fatores com um grande potencial no que toca à eliminação da tuberculose. Por exemplo, o aumento da eficácia da vacinação universal teve um grande impacto no aumento da deteção/tratamento da LTBI. Então, ainda que essas intervenções possam produzir bifurcação para trás, elas poderão fazer com que o número de pessoas infetadas com tuberculose seja bastante reduzido. Portanto, os benefícios dessas intervenções superam as adversidades que eventualmente possam causar. Assim, no caso da tuberculose, mostra-se neste artigo que o potencial impacto da bifurcação para trás na saúde pública é mínimo. Portanto, a bifurcação para trás não deve ser um problema significativo nas tentativas de eliminar a tuberculose da população.

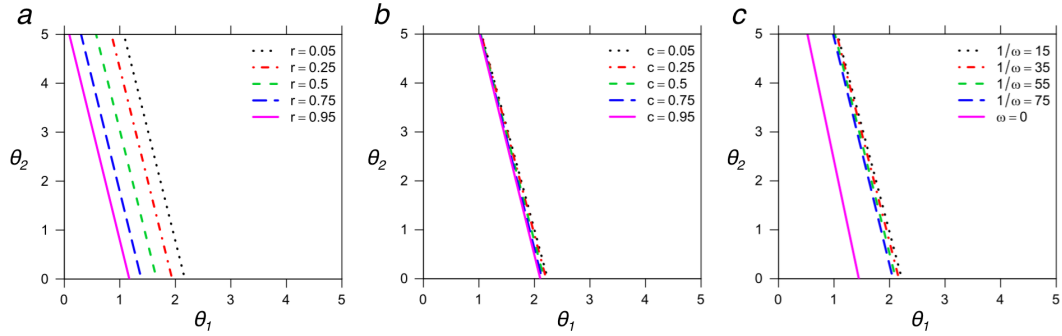


Figura 2.4: Região de bifurcação para trás do modelo completo (2.1). Os parâmetros usados são os da Tabela 2.1, à exceção de $c = 0.90$ e $1/\omega = 55$. (a) Variação da proporção da LTBI que é detetada e tratada com sucesso, r . (b) Variação da cobertura da vacina, c . (c) Variação da duração média da proteção da vacina, $1/\omega$. O espaço à direita e acima das linhas é o local onde ocorre bifurcação para trás [3].

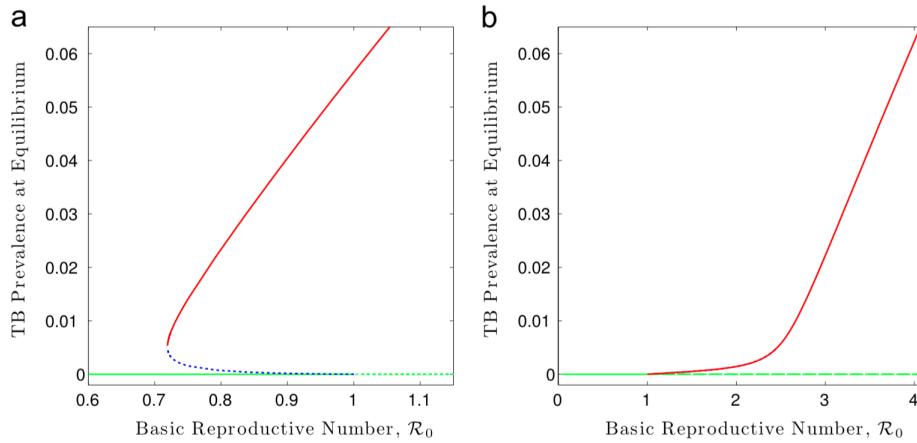


Figura 2.5: Gráficos da bifurcação para trás (a) e para a frente (b) em $\mathcal{R}_0 = 1$. As curvas a vermelho representam o equilíbrio endémico assintoticamente localmente estável. As curvas a verde indicam o equilíbrio livre de doença. As curvas a azul tracejado representam a instabilidade do equilíbrio endémico. Os parâmetros usados são os da Tabela 2.1. Os parâmetros de reinfeção são $\theta_1 = \theta_2 = 3$ em (a) e $\theta_1 = 0.75$ e $\theta_2 = 1.25$ em (b). A taxa de transmissão varia de 0 a 100 [3].

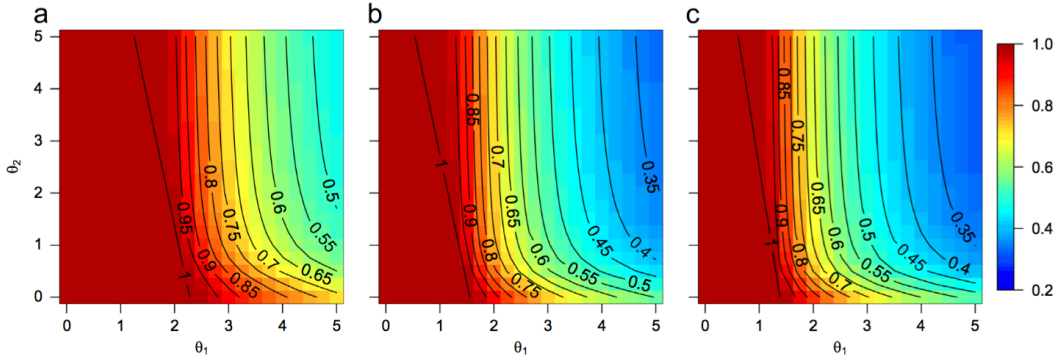


Figura 2.6: Limites de erradicação como função das taxas de reinfeção exógena, θ_1 , e de reinfeção após a recuperação, θ_2 . (a) Parâmetros da Tabela 2.1. (b) Aumento da detecção/tratamento da LTBI ($r = 0.65$). (c) Aumento da cobertura da vacina sem diminuição da proteção ($c = 0.98$, $\omega = 0$) [3].

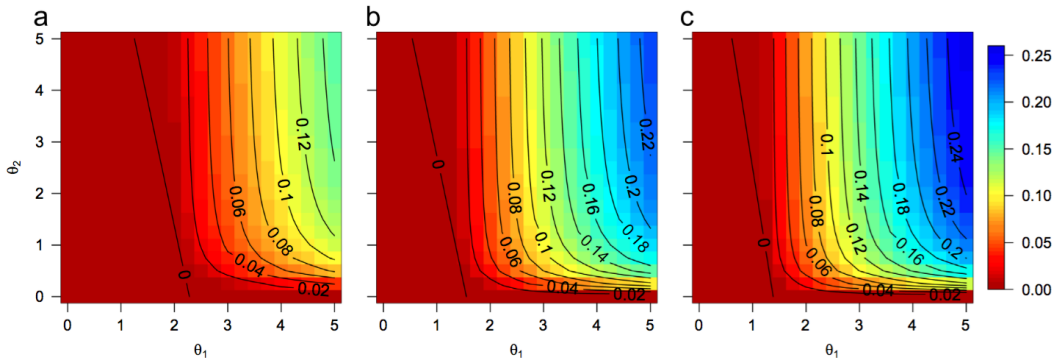


Figura 2.7: Prevalência endêmica da tuberculose ativa em $\mathcal{R}_0 = 1$ como função das taxas de reinfeção exógena, θ_1 , e de reinfeção após a recuperação, θ_2 . (a) Parâmetros da Tabela 2.1. (b) Aumento da detecção/tratamento da LTBI ($r = 0.65$). (c) Aumento da cobertura da vacina sem diminuição da proteção ($c = 0.98$, $\omega = 0$) [3].

2.2 Modelo de M. G. M. Gomes et al. (2012)

Gomes et al. [5] construíram um modelo que pretende explicar alguns problemas relacionados com a tuberculose, nomeadamente o número de casos de pessoas infetadas com tuberculose por reinfeção. O modelo reúne dois mecanismos:

1. A infeção por tuberculose aumenta a suscetibilidade de reinfeção;
2. A infeção ocorre a uma taxa mais elevada na sub-população de alto risco.

Este modelo assume que há indivíduos que têm maior probabilidade, à priori, de desenvolver a infeção, devido a uma maior suscetibilidade e/ou exposição.

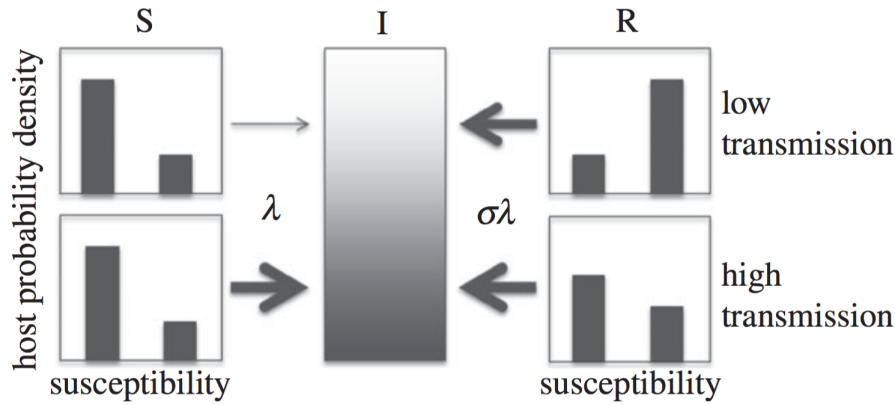


Figura 2.8: Diagrama ilustrativo da seleção hospedeira [5].

Modelo

O modelo proposto neste artigo é uma extensão dos modelos [28, 31] de modo a que o risco de infeção possa ser distribuído de forma heterogénea pela população. Este modelo de transmissão é dividido em duas sub-populações, indexadas por $i = 1, 2$. A sub-população indexada por $i = 1$ representa os indivíduos que apresentam um baixo risco de infeção e a indexada por $i = 2$ um risco elevado. A sua taxa de infeção é dada por λ , sendo que $\lambda_1 = \alpha_1 \lambda$ representa a taxa de infeção per capita da sub-população de baixo risco e $\lambda_2 = \alpha_2 \lambda$ na de risco mais elevado, onde $\alpha_1 < \alpha_2$ são os fatores de risco e γ_1 e γ_2 são as proporções da população em cada grupo de risco. O modelo pode ser escrito pelas equações diferenciais do sistema (2.6).

$$\begin{aligned}
\frac{dS_i}{dt} &= \mu\gamma_i - (\lambda_i + \mu)S_i \\
\frac{dP_i}{dt} &= \lambda_i S_i + \sigma\lambda_i(L_i + R_i) - (\delta + \mu)P_i \\
\frac{dI_i}{dt} &= \phi\delta P_i + \omega(L_i + R_i) - (\tau + \mu)I_i \\
\frac{dL_i}{dt} &= (1 - \phi)\delta P_i - (\sigma\lambda_i + \omega + \mu)L_i \\
\frac{dR_i}{dt} &= \tau I_i - (\sigma\lambda_i + \omega + \mu)R_i,
\end{aligned} \tag{2.6}$$

Os indivíduos são classificados como:

- Suscetíveis, S_i ;
- Infecção primária, P_i ;
- Infecção no estado latente, L_i ;
- Infecção ativa, I_i ;
- Recuperados, R_i ,

e o significado dos parâmetros é dito já de seguida.

Os indivíduos com tuberculose no estado latente e os recuperados podem ser reinfectados a uma taxa proporcional à taxa da primeira infecção, multiplicada pelo fator σ . A taxa de natalidade e de mortalidade é μ e a proporção de infecções primárias que evoluem para tuberculose ativa é dada por ϕ . Os indivíduos infecciosos são detetados e tratados a uma taxa τ . O parâmetro δ , que representa a taxa de progressão da infecção primária, só pode ser interpretado em conjunto com outros parâmetros. Por exemplo, a taxa de progressão da infecção primária para a doença é $\phi\delta$ ($= 0.6 \text{ anos}^{-1}$). A taxa de reinfeção endógena é dada por ω . Os parâmetros referentes ao fator de reinfeção exógena, σ , e à heterogeneidade do risco, são estimados de forma a que os equilíbrios do modelo se ajustem aos dados. Note-se ainda, que uma vez que γ_1 e γ_2 se referem a proporções, tem-se $\gamma_1 + \gamma_2 = 1$. Através da normalização do fator médio de risco, de tal modo que $\gamma_1\alpha_1 + \gamma_2\alpha_2 = 1$, então a heterogeneidade é totalmente definida pelos parâmetros de baixo risco, γ_1 ($\equiv \gamma$) e α_1 ($\equiv \alpha$). O valor dos parâmetros pode ser consultado na Tabela 2.2.

Parâmetro	Símbolo	Valor
Taxa de natalidade e mortalidade	μ	$1/70 \text{ anos}^{-1}$
Taxa de progressão da infecção primária para a doença	ϕ	0.05
Taxa de progressão da infecção primária	δ	12 anos^{-1}
Taxa de detecção e tratamento de indivíduos infetados	τ	2 anos^{-1}
Taxa de reinfeção endógena	ω	0.01 anos^{-1}
Fator de reinfeção exógena	σ	estimado
Proporção da sub-população de baixo risco	γ_i	estimado
Fator de baixo risco	α	estimado

Tabela 2.2: Valores dos parâmetros do modelo [5].

Medidas de Incidência

A incidência de tuberculose (casos por 100 000 pessoas-ano) é calculada a partir da proporção de equilíbrio dos indivíduos infecciosos usando a equação (2.7).

$$\begin{aligned}
 Y &= \left[\phi \delta \sum_{i=1}^2 P_i + \omega \sum_{i=1}^2 (L_i + R_i) \right] \times 100\,000 \\
 &= (\tau + \mu) \sum_{i=1}^2 I_i \times 100\,000.
 \end{aligned} \tag{2.7}$$

Seguindo os critérios até agora estabelecidos, é considerado um caso de tuberculose reincidente um indivíduo que passe para uma classe infecciosa depois de ter estado na classe dos recuperados. Isto pode acontecer de duas formas: através de reinfeção endógena, $Y_{\text{endógena}}$, ou através de reinfeção exógena com progressão para a doença ativa, $Y_{\text{exógena}}$. Derivam-se estas quantidades a partir do sistema (2.6). A taxa instantânea de reinfeção endógena após o tratamento ter sido feito com sucesso é a soma das transições $R_i \rightarrow I_i$, como mostra a equação (2.8),

$$Y_{\text{endógena}} = \omega \sum_{i=1}^2 R_i, \tag{2.8}$$

enquanto a taxa instantânea de reinfeção exógena após o tratamento ter sido feito com sucesso é a soma das transições $R_i \rightarrow P_i(\rightarrow L_i \rightarrow P_i)_n \rightarrow I_i$ e das transições $R_i \rightarrow P_i(\rightarrow L_i \rightarrow P_i)_n \rightarrow L_i \rightarrow I_i$ para qualquer número, n , de interações do ciclo $P_i \rightarrow L_i \rightarrow P_i$, como mostra a equação (2.9).

$$\begin{aligned}
Y_{\text{exógena}} &= \sum_{i=1}^2 \left\{ \sigma \lambda_i R_i \left[\frac{\phi \delta}{\delta + \mu} + \frac{(1 - \phi) \delta \omega}{(\delta + \mu)(\omega + \mu + \sigma \lambda_i)} \right] \times \sum_{n=0}^{\infty} \left[\frac{\sigma \lambda_i (1 - \phi) \delta}{(\delta + \mu)(\omega + \mu + \sigma \lambda_i)} \right]^n \right\} \\
&= \sum_{i=1}^2 \left\{ \sigma \lambda_i R_i \left[\frac{\phi \delta}{\delta + \mu} + \frac{(1 - \phi) \delta \omega}{(\delta + \mu)(\omega + \mu + \sigma \lambda_i)} \right] \right. \\
&\quad \left. \times \frac{(\delta + \mu)(\omega + \mu + \sigma \lambda_i)}{(\delta + \mu)(\omega + \mu) + \sigma \lambda_i (\mu + \phi \delta)} \right\}.
\end{aligned} \tag{2.9}$$

Assim, a proporção de reinfeção exógena sobre todos os casos recorrentes de tuberculose, depois de tratados com sucesso, é dada por

$$p = \frac{Y_{\text{exógena}}}{Y_{\text{endógena}} + Y_{\text{exógena}}}. \tag{2.10}$$

A taxa de um novo caso de tuberculose é dada por

$$\begin{aligned}
Y_{\text{novo TB}} &= \sum_{i=1}^2 \left\{ \lambda_i S_i \left[\frac{\phi \delta}{\delta + \mu} + \frac{(1 - \phi) \delta \omega}{(\delta + \mu)(\omega + \mu + \sigma \lambda_i)} \right] \right. \\
&\quad \left. \times \frac{(\delta + \mu)(\omega + \mu + \sigma \lambda_i)}{(\delta + \mu)(\omega + \mu) + \sigma \lambda_i (\mu + \phi \delta)} \right\}.
\end{aligned} \tag{2.11}$$

Define-se agora κ como a relação entre a taxa de reinfeção exógena entre os pacientes tratados com sucesso sobre a taxa de novos casos de tuberculose entre os indivíduos que nunca registaram um episódio desta doença. É calculada através da equação (2.12).

$$\kappa = \frac{Y_{\text{exógena}} / (R_1 + R_2)}{Y_{\text{novo TB}} / (S_1 + S_2)}. \tag{2.12}$$

Meta-análise

Realizou-se uma meta-análise da relação entre a proporção de reinfeção exógena dos casos recorrentes de tuberculose, p , e a incidência da doença, Y , adaptando o modelo descrito pelo sistema (2.6) aos dados recolhidos na literatura (ver [5]). Tomando a taxa de incidência como variável independente de uma regressão não-linear, estima-se o conjunto de parâmetros do modelo que melhor descrevem as tendências observadas na proporção de casos de reinfeção. Começa-se por considerar um modelo onde a população hospedeira é homogénea relativamente ao risco de infeção e tenta-se perceber se a heterogeneidade irá melhorar de forma

significativa a capacidade do modelo para adaptar os dados. Como tal, os autores deste artigo aplicaram um algoritmo em que usaram o F -test e um teste de verosimilhança.

Resultados

Foram encontrados 14 estudos que relatam a proporção de reinfeção da tuberculose em algumas regiões do Mundo. A Tabela 2.3 reúne os dados recolhidos através dessa revisão.

Região	Incidência TB por 100 000	Proporção de Reinfeção (p)
EUA e Canadá	6 ^a	0.04 (3/75)
Austrália	8 ^a	0.27 (4/15)
Dinamarca	13 ^a	0.26 (19/73)
Lombardia	18	0.16 (5/32)
Houston	19	0.24 (6/25)
Espanha	34 ^a	0.20 (8/40)
Taiwan	62	0.51 (25/49)
China	107 ^a	0.62 (32/52)
Madras	184 ^a	0.31 (9/29)
Índia	184 ^a	0.50 (24/48)
Bangladesh	242 ^a	0.14 (5/35)
Ruanda	405 ^a	0.31 (4/13)
Malawi	447 ^a	0.33 (13/39)
Cidade do Cabo	761	0.77 (24/31)

Tabela 2.3: Dados recolhidos na revisão da literatura. ^aEstimativas da World Health Organization para a incidência de tuberculose no ano 2000 [5].

A Figura 2.9 mostra-nos o resultado da aplicação de duas versões do sistema (2.6): a versão homogénea e a versão heterogénea. Os parâmetros estimados estão representados na Tabela 2.4. A Figura 2.9 mostra ainda como varia a proporção de casos de reinfeção de tuberculose, p , com a incidência da doença, Y , no estado de equilíbrio, verificando-se uma relação não-linear. A Figura 2.10 mostra o rácio, κ , da taxa de reinfeção exógena sobre a taxa de um novo caso de tuberculose. Esta medida pode ser confrontada com a que foi obtida para a Cidade do Cabo [29]. Embora os dados dos outros 13 estudos não tornem possível o cálculo de κ , o modelo homogéneo prevê valores igualmente elevados. Já o modelo heterogéneo prevê rácios elevados em regiões onde a incidência de tuberculose é mais baixa do que na Cidade do Cabo.

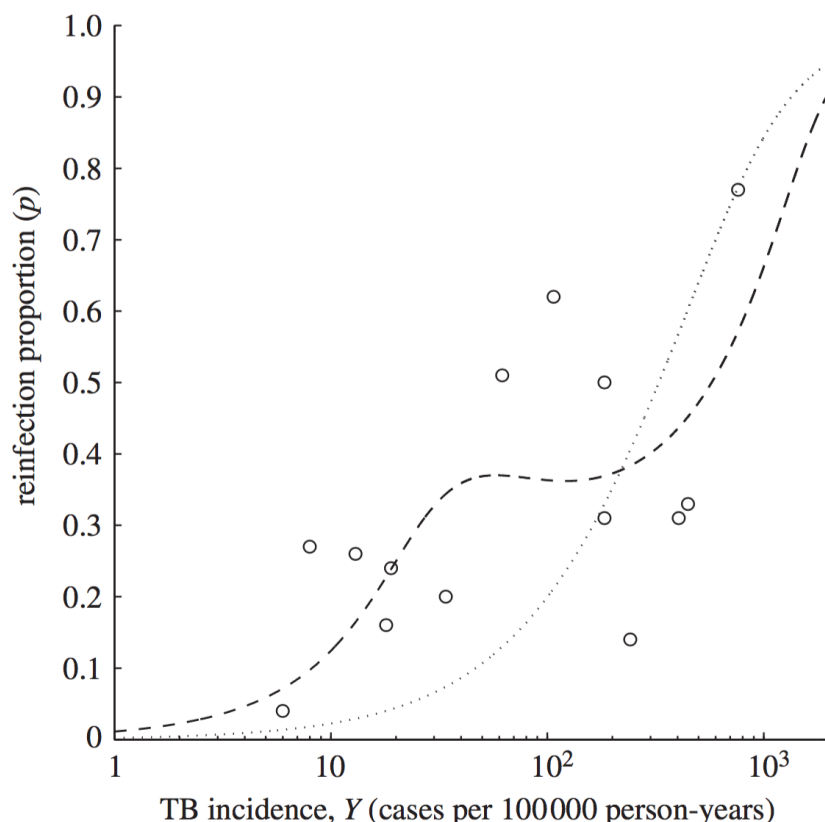


Figura 2.9: Relação entre a proporção de reinfeção, p , e a incidência de tuberculose, Y . Os círculos abertos correspondem aos dados descritos na Tabela 2.3. As curvas correspondem ao modelo da população hospedeira homogénea (pontos) e ao modelo da hospedeira heterogénea (tracejado) [5].

Calcula-se o F -test para mostrar que a heterogeneidade permite um melhor ajuste aos dados da Tabela 2.4. O melhor cenário fornecido por esta análise estima os parâmetros de heterogeneidade, como $\gamma = 0.98$ e $\alpha = 0.15$, sugerindo que o risco de infecção é de cerca de 40 vezes mais elevado do que a média em 2% da sub-população de maior risco. O fator de reinfeção que foi estimado ($\sigma = 0.51$) indica que a infecção anterior tem um efeito protetor, ao contrário de modelos propostos anteriormente.

Conclusões

Foi proposto um modelo para a transmissão da tuberculose que descrevesse as contribuições das reinfeções exógena e endógena considerando diferentes riscos de transmissão. A relação não-linear entre os casos de reinfeção de tuberculose, p , com a incidência da doença, Y , é consequência do ajuste do modelo aos dados da revisão da literatura. Considerando

Parâmetro	Modelo Heterogéneo	Modelo Homogéneo
γ	0.98 [0.95, 1.00] ^a	não disponível
α	0.15 [0.00, 0.56] ^a	não disponível
σ	0.51 [0.00, 2.37] ^a	3.87 [1.61, 7.79] ^a
Soma dos Quadrados dos Resíduos (RSS)	0.30	0.74
Erro Padrão da Estimativa (SEE)	0.16	0.24
F -test	8.12 (0.007) ^b	não disponível
Teste de Verosimilhança	12.70 (0.002) ^b	não disponível

Tabela 2.4: Valor dos parâmetros estimados. ^aModa [IC de 95%]. ^b p -value [5].

haver heterogeneidade no risco de infecção, os resultados do modelo ajustam-se melhor aos dados epidemiológicos. Esta tendência está de acordo com o entendimento atual sobre a transmissão da tuberculose, especialmente em regiões de transmissão moderada, onde a tuberculose está confinada a determinados grupos de risco [32, 33]. A infecção atua principalmente nos grupos de risco mais elevado recrutando-os para a classe dos recuperados, aumentando a taxa de reinfeção exógena (Figura 2.8). Consequentemente, as medidas de reinfeção exógena relativamente à primeira infecção, κ , são maiores que o fator de reinfeção exógena, σ , ao nível do indivíduo.

O modelo prevê que, sob heterogeneidade, as regiões de baixa transmissão e transmissão moderada suportam mais facilmente valores altos de κ , do que as regiões de alta transmissão, devido, uma vez mais, à forma diferencial que o recrutamento atua sobre os indivíduos de maior risco. Em regiões endémicas, a intensidade de transmissão tende a ser homogénea nos indivíduos da classe de suscetíveis e de recuperados, fazendo com que o recrutamento diferencial seja menos sentido [34]. Infelizmente, o estudo da Cidade do Cabo é o único que relata estas evidências, pelo que seria importante reunir dados de estudos similares noutras regiões.

O procedimento usado pelos autores deste artigo para a estimativa de parâmetros suporta taxas de reinfeção endógena mais elevadas do que as já estipuladas para países da Europa, enquanto que estudos recentes de países africanos e asiáticos já sugerem valores compatíveis. Isto pode ser devido a vários fatores como a prevalência do VIH, o consumo de tabaco, a poluição, entre outras. Contudo, optou-se por manter os parâmetros do modelo constantes, à exceção da intensidade da infecção, uma vez que o objetivo é fazer inferência sobre a epidemiologia da tuberculose a nível global. As inferências foram aceites por assumirem condições de equilíbrio regionais e por selecionarem um conjunto de valores de parâmetros do

modelo que melhor reproduzem as tendências de taxas de reinfeção em relação à incidência de tuberculose.

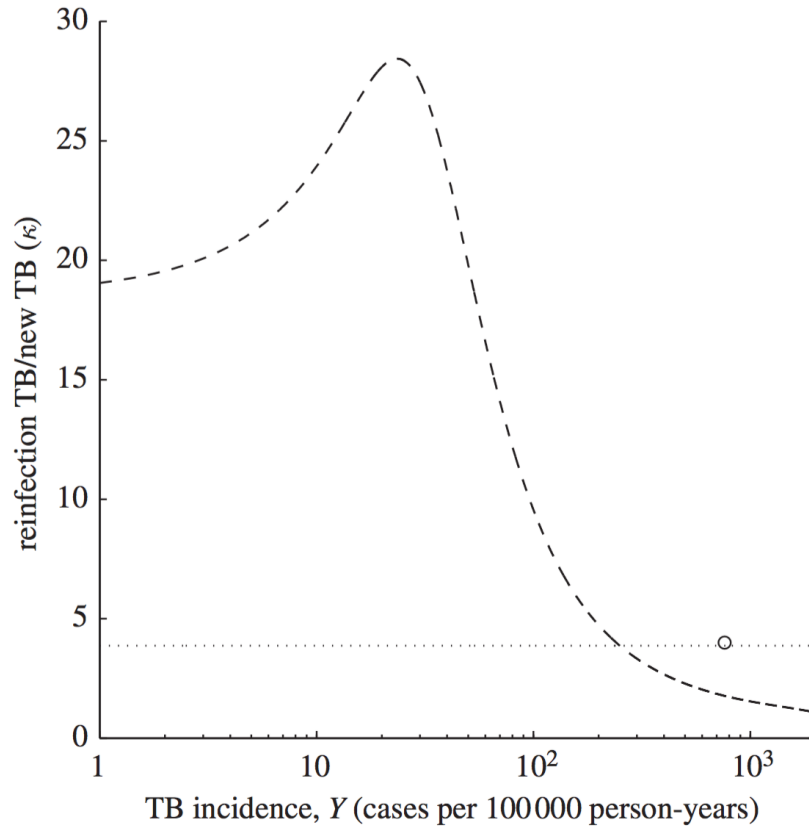


Figura 2.10: Previsões do modelo para a relação entre a taxa de reinfeção exógena e um novo caso de tuberculose, em função da incidência da mesma doença. O círculo aberto corresponde ao estudo da Cidade do Cabo [29]. As curvas são geradas pelos modelos de melhor ajuste, identificados na Figura 2.9: população hospedeira homogênea (pontilhado) e ao modelo da população hospedeira heterogênea (tracejado) [5].

2.3 Modelo de S. Mandal e N. Arinaminpathy (2015)

A tuberculose na Índia constitui um grave problema tanto a nível da infeção propriamente dita, como a nível do sistema nacional de saúde. Como tal, a modelação matemática pode ser útil na análise e na resolução desses problemas. Em particular, um dos grandes problemas passa pelo tempo que um indivíduo demora a ser diagnosticado e, consequentemente, tratado.

Modelo

Mandal e Arinaminpathy [6] procuraram descrever um modelo baseado nestes problemas do sistema de saúde e nos procedimentos menos eficientes nele contidos, de forma a acelerar o declínio da incidência da tuberculose na população e assim diminuir o número total de casos. Este é um modelo determinístico. Como o número de casos é relativamente grande, como se pode observar na Tabela 2.5, espera-se que a abordagem determinística seja uma boa aproximação da dinâmica da epidemia. Não são feitas distinções entre os vários tipos de tuberculose no intuito de facilitar a análise do modelo. O modelo é dividido em 8 classes, como mostra a Figura 2.11 e é representado pelo sistema (2.13). Os indivíduos suscetíveis, S , após ficarem infetados podem permanecer no estado latente, L , ou passar para a forma ativa, A . Consideram-se ainda a proporção dos indivíduos que não procuram cuidados médicos, O , antes de se curarem de forma natural ou de falecerem.

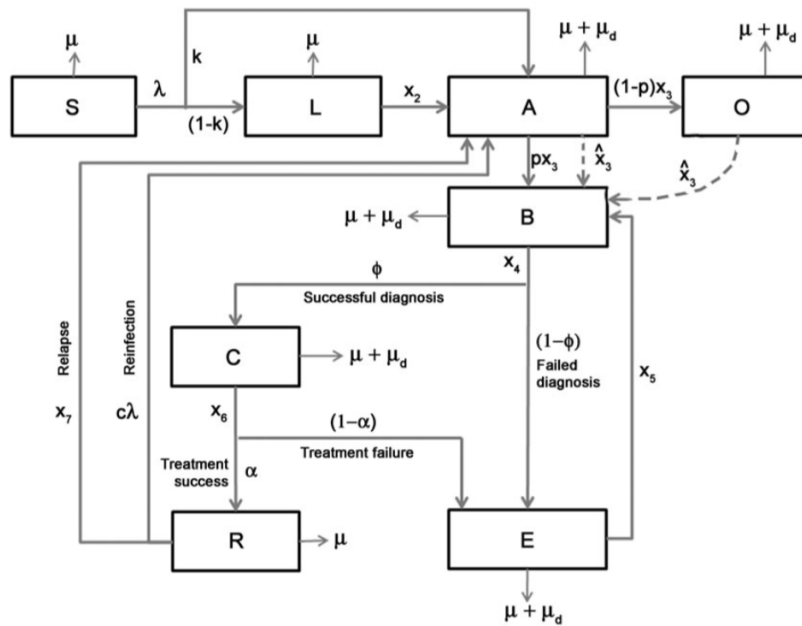


Figura 2.11: Diagrama do modelo. Note que $\lambda = \beta(A + O + B + C + E)$ [6].

Os que procuram profissionais de saúde, B , podem ser subdivididos de duas formas:

- É-lhes diagnosticada a doença e dá-se início ao tratamento, C ;
- O diagnóstico falha e entram numa classe de espera, E , antes de procurarem novamente tratamento.

Por fim, os indivíduos podem recuperar e ser curados, R , através de tratamento ou de forma natural.

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta S \frac{(A + O + B + C + E)}{N} - \mu S + \mu_d(A + O + B + C + E) \\
\frac{dL}{dt} &= (1 - k)\beta S \frac{(A + O + B + C + E)}{N} - x_2 L - \mu L \\
\frac{dA}{dt} &= k\beta S \frac{(A + O + B + C + E)}{N} + x_2 L + x_7 R - x_3 A + c\beta R \frac{(A + O + B + C + E)}{N} \\
&\quad - x_8 A - \mu A - \mu_d A \\
\frac{dO}{dt} &= (1 - p)x_3 A - x_8 O - \mu O - \mu_d O \\
\frac{dB}{dt} &= px_3 A + x_5 E - x_4 B - x_8 B - \mu B - \mu_d B \\
\frac{dC}{dt} &= \phi x_4 B - x_6 C - x_8 C - \mu C - \mu_d C \\
\frac{dE}{dt} &= (1 - \phi)x_4 B + (1 - \alpha)x_6 C - x_5 E - x_8 E - \mu E - \mu_d E \\
\frac{dR}{dt} &= \alpha x_6 C - x_7 R + x_8(A + O + B + C + E) - c\beta R \frac{(A + O + B + C + E)}{N} - \mu R
\end{aligned} \tag{2.13}$$

Parâmetros e Calibração do Modelo

Como já foi referido, não é feita distinção entre os diferentes tipos de tuberculose. Em vez disso estima-se um parâmetro, β , que traduz o número médio de infeções das diferentes formas de tuberculose. O modelo também ignora a resistência dos indivíduos aos medicamentos e os setores de saúde na Índia. Apesar disso, são tidas em conta as visitas feitas pelas pessoas a profissionais de saúde antes do diagnóstico da tuberculose. A cada visita, o diagnóstico de tuberculose e o início do tratamento ocorrem com probabilidade ϕ . Os

Indicador	Valores de calibração
Incidência anual, 2012	177/100 000
Prevalência anual, 2012	226/100 000
Casos de tuberculose em tratamento de qualquer setor	26% de prevalência
Proporção de episódios repetidos por reinfeção exógena	10%

Tabela 2.5: Valores utilizados para a calibração do modelo [6].

restantes indivíduos entram numa fase “*between-careseeking*” (à proporção $1 - \phi$) e após algum tempo voltam a consultar profissionais de saúde. Uma proporção α dos pacientes que iniciam o tratamento são curados e os restantes indivíduos, $1 - \alpha$, reentram na fase “*between-careseeking*” e voltam a ser infecciosos. Embora na realidade os pacientes tendam a preferir o setor privado ao público, assume-se neste trabalho que ϕ e α são uniformes em cada visita, mas tem em conta que o número excessivo de visitas sucessivas contribui para o atraso no diagnóstico.

Assume-se também por defeito que todos os pacientes seguem um comportamento médio “*careseeking*” descrito por esses parâmetros. Ao testar esta hipótese, de permitir o comportamento “*careseeking*” de uma forma simples, supõe-se ainda que uma dada proporção, p , de casos se preocupa quando desenvolvem sintomas e que a proporção restante, $1 - p$, nem sempre teve contacto com o sistema de saúde. Isto pode-se dever a diversas razões como o facto dos sintomas não serem suficientemente graves, ou pela dificuldade em suportar os elevados custos do tratamento. Os pressupostos dos parâmetros pré-definidos usados para o modelo estão representados na Tabela 2.6.

Calibração

Sob as hipóteses dadas para o comportamento dos pacientes e com o objetivo de se fazer um ajuste à epidemia da tuberculose nacional, calibraram-se os parâmetros β , ϕ , α e c , onde este último representa uma menor suscetibilidade à infeção por parte dos indivíduos recuperados. Devido à falta de dados, ajustou-se o modelo para o equilíbrio para haver incidência, prevalência e outros indicadores, como se pode verificar na Tabela 2.5. Os autores do artigo usaram o algoritmo *Simplex* de forma a minimizar a soma dos quadrados da diferença entre indicadores e os dados simulados. Para efeitos ilustrativos do modelo, este método oferece uma abordagem relativamente simples para encontrar parâmetros consistentes com a epidemia da tuberculose na Índia. Essas estimativas estão na Tabela 2.6.

Enquanto estas calibrações dependem dos pressupostos do comportamento dos pacientes,

bem como dos parâmetros do historial epidémico da tuberculose, na secção dos resultados são exploradas as diferenças resultantes da variação desses mesmos pressupostos.

Parâmetro	Símbolo	Valor
Número médio de infeções por casos de TB por ano	β	11.03 (estimado)
Sucesso no diagnóstico pelos responsáveis de saúde	ϕ	0.13 (estimado)
Proporção de casos de sucesso durante o tratamento	α	0.58 (estimado)
Menor suscetibilidade devido à infeção anterior	c	0.01 (estimado)
Proporção de infeções que progridem rapidamente	k	0.1
Procuram cuidados antes da cura ou da morte	p	0.9
Taxa de recaída para doença ativa	x_2	0.001 anos^{-1}
Atraso inicial do paciente	x_3	12 anos^{-1}
Tempo médio por responsável de saúde	x_4	52 anos^{-1}
Atraso do paciente entre episódios de procura de cuidados	x_5	12 anos^{-1}
Duração da primeira linha de tratamento	x_6	2 anos^{-1}
Taxa de reinfeção endógena anual	x_7	0.0033 anos^{-1}
Taxa de cura natural	x_8	0.21 anos^{-1}
Taxa de mortalidade relacionada com a doença	μ_d	0.24 anos^{-1}
Taxa de mortalidade natural	μ	0.0151 anos^{-1}

Tabela 2.6: Valores dos parâmetros do modelo [6].

Intervenções

Comparam-se 3 diferentes tipos de intervenção:

1. Melhorar a precisão de diagnóstico por visita a um responsável de saúde, aumentando ϕ ;
2. Melhorar o sucesso global do tratamento, aumentando α ;
3. Diminuir o tempo de procura de cuidados para os pacientes com tuberculose.

Sem saber especificamente como se vão operacionalizar estas intervenções, não é possível prever o custo económico de cada umas delas, de forma a poder compará-las. Por simplicidade, consideram-se intervenções que podem aumentar ϕ em 20% (*improving Dx*), aumentar α também em 20% (*improving Rx*) e finalmente uma intervenção (testes na população) para deteção de novos casos, “*case-finding*” *intervention*, atingindo, esta última, pacientes que

não tiveram contacto com o sistema de saúde e são direccionados para a sua primeira tentativa de procura de cuidados médicos (B na Figura 2.11). Isto é representado, na Figura 2.11, com um termo adicional x_3 , que variou de 0 a 12 à medida que a intervenção é implementada.

Resultados

Simulou-se a incidência das 3 intervenções acima descritas, como mostra a Figura 2.12. Para estas e para as figuras subsequentes, os parâmetros e as estimativas do impacto são dados na Tabela 2.7.

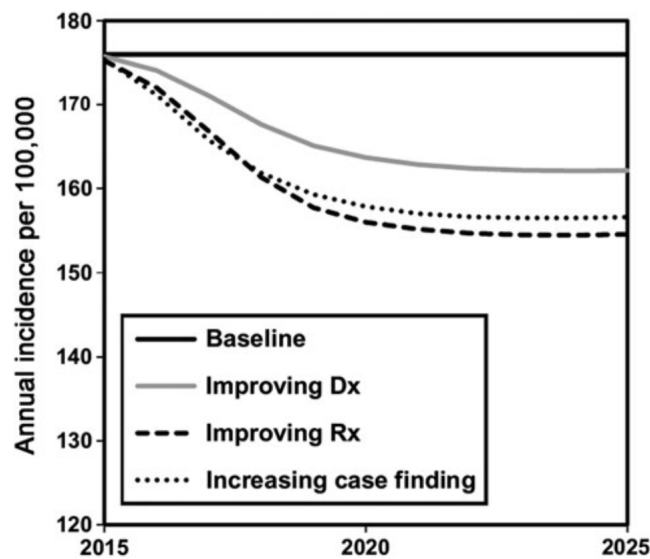


Figura 2.12: Impacto das simulações das 3 intervenções. *Improving Dx* - intervenções que aumentam ϕ 20%. *Improving Rx* - intervenções que aumentam α 20%. Cada intervenção é ampliada de forma linear ao longo de três anos, desde o início de 2015 até ao final de 2017 [6].

Pode-se verificar que melhorar o resultado do tratamento em 20% reduz a transmissão da tuberculose, embora o aumento da detecção de casos se aproxime no impacto causado. Em particular, ao longo dos 10 anos aqui simulados, os melhores resultados do tratamento reduziram a incidência cumulativa em 9%, melhorariam diagnósticos em 5% e aumentavam a detecção de casos em 8.3% (Tabela 2.7).

A Figura 2.13 mostra o impacto das intervenções sob diferentes pressupostos, fazendo alterar alguns parâmetros: dois deles relacionados com o sistema de saúde, x_3 e p , e dois deles relacionados com o historial natural da tuberculose, k e μ_d , todos eles representados na Figura 2.11. Note-se que um maior atraso inicial do paciente (x_3 inferior) e uma menor

Figura	Parâmetros Estimados				Impacto, redução da incidência cumulativa (%)		
	β	α	ϕ	$c\beta$	<i>Improving</i> Dx	<i>Improving</i> Rx	Deteção de casos
2.12	11.0382	0.5771	0.1268	0.1596	5.513	8.954	8.323
2.13 A	11.0376	0.5771	0.115	0.1594	5.840	9.191	6.599
2.13 B	11.0369	0.5769	0.1553	0.1593	4.840	8.457	12.106
2.13 C	11.0357	0.5768	0.1496	0.1597	4.920	8.466	11.662
2.13 D	11.0416	0.5769	0.1102	0.1592	6.048	9.387	5.270
2.13 E	16.2842	0.5768	0.1268	0.1595	4.503	7.352	6.802
2.13 F	3.2298	0.5772	0.1268	0.1593	9.952	15.880	14.999
2.13 G	10.4557	0.8455	0.1384	0.1504	6.282	5.466	14.816
2.13 H	11.5856	0.3485	0.125	0.1643	3.850	6.282	4.503

Tabela 2.7: Parâmetros estimados e impactos das intervenções da Figura 2.12 e da Figura 2.13 [6].

proporção de pacientes que procuram tratamento (menor p) têm ambos o efeito de aumentar a importância da detecção de casos em relação às outras intervenções. Por outro lado, relativamente aos parâmetros relacionados com o historial natural da doença, é interessante reparar que enquanto o parâmetro k afeta o impacto previsto de uma dada intervenção, ele não interfere com o impacto relativo de diferentes intervenções. Contudo, o parâmetro μ_d dá indícios de ser mais importante para *ranking* das diferentes intervenções: uma taxa de mortalidade mais baixa tende a promover a importância da detecção de casos, tal como os casos não detetados podem contribuir para uma maior transmissão.

A Figura 2.14 estende esses resultados para os restantes parâmetros do modelo abordando duas intervenções particulares: o aumento da detecção de casos e os melhores resultados do tratamento, mostrando uma análise unidirecional que é calculada pela fração R_1/R_2 , onde R_1 é a redução percentual na incidência cumulativa resultado da melhoria da detecção de casos e R_2 é a redução da melhoria dos resultados do tratamento. Dando ênfase aos resultados acima mostrados, a Figura 2.14 demonstra o forte papel que os parâmetros “*careseeking*”, especialmente x_3 e p , podem ter. O intervalo médio de episódios entre procura de cuidados médicos parece ser menos importante do que os restantes parâmetros “*careseeking*”. Por outro lado, as taxas de mortalidade e de mortalidade devido a uma causa natural mostram uma sensibilidade comparável à de x_3 .

Como termo de comparação, a Figura 2.15 mostra uma análise de sensibilidade na ausência de qualquer intervenção, considerando, em vez da linha de base como na Figura 2.12, parâmetros do historial natural da doença, como por exemplo o parâmetro k . Nota-se que os parâmetros “*careseeking*” são menos relevantes do que na Figura 2.14.

Conclusões

Este modelo demonstra um exemplo simples da importância do comportamento do paciente e do responsável da área da Saúde num dado país. Uma das evidências é que se por um lado os detalhes do percurso do paciente podem ser pouco importantes para o cenário da incidência da doença (Figura 2.15), por outro lado podem ser fulcrais quando são considerados uma prioridade das intervenções (Figura 2.14). Os resultados qualitativos obtidos, também se adequam a outras regiões com um sistema de saúde semelhante, como a Indonésia e as Filipinas [35, 36].

Em particular, os quatro primeiros parâmetros da Figura 2.14 podem ser compreendidos intuitivamente da seguinte forma: os dois mais importantes, a proporção de casos de pacientes que não contactam o sistema de saúde e o atraso na procura de cuidados médicos, podem ser considerados parâmetros de “procura de cuidados médicos”. Governam o número de casos que ficam “de fora” do sistema de saúde. Quanto mais casos destes, mais importante se torna o teste para encontrar novos casos, relativamente a outras intervenções (Figuras 2.13A–2.13D). Os dois parâmetros seguintes mais importantes são a taxa de mortalidade da tuberculose e a taxa de cura espontânea. Estes dois parâmetros governam a duração da infeciosidade de pacientes infetados com tuberculose e não tratados. Quanto mais curta for esta duração menor é a importância do teste de deteção da tuberculose (Figuras 2.13G e 2.13H).

Tomados em conjunto, estes parâmetros sublinham que ao estimar o potencial do impacto das intervenções ao nível do sistema de saúde, é importante entender a transmissão que pode ocorrer fora do alcance dessas mesmas intervenções. No entanto, recolher estes dados seria uma tarefa complicada.

A abordagem ao modelo é bastante simplista dado que o objetivo está mais voltado para a ilustração qualitativa do que propriamente para a projeção quantitativa. Como tal existem algumas limitações que devem ser observadas, tais como:

- Ignorou-se a resistência aos medicamentos, pelo que se esse parâmetro fosse incluído no modelo poderia-se esperar uma maior importância no aumento no sucesso do tratamento;
- Compararam-se as intervenções em função de um determinado grau de melhoramento

de cada uma das “ineficiências” aqui consideradas, o que na prática, essas comparações, podem não ser estritamente válidas.

As descobertas com este estudo, estão de certa forma limitadas pela simplicidade do modelo que é explorado, como por exemplo, o pressuposto assumido de que ϕ e α são constantes a cada procura de cuidados médicos. Isso é equivalente a adotar uma qualidade média de cuidados a que um paciente está sujeito sobre a sequência de visitas. A negligência médica pode ser um fator que leva os pacientes a escolher um determinado setor de saúde.

Combinados com dados suficientes para complexidades importantes no sistema de saúde, esses métodos poderiam oferecer ferramentas bastantes poderosas para a compreensão de prioridades estratégicas no controlo de doenças complexas, como a tuberculose, em sistemas de saúde também eles complexos, como na Índia.

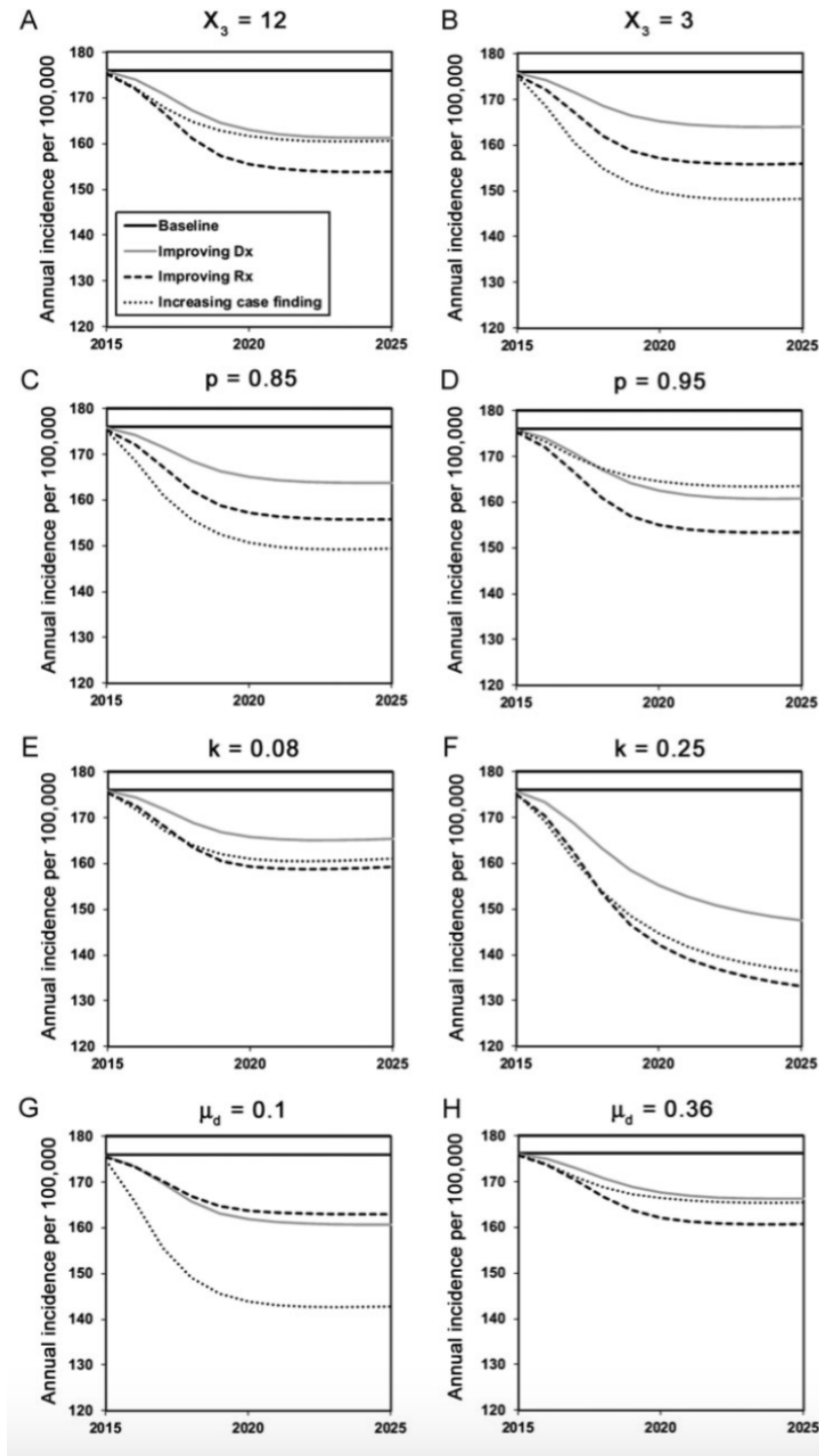


Figura 2.13: Impacto das simulações das 3 intervenções fazendo variar x_3 , p , k e μ_d , cujos significados podem ser encontrados na Tabela 2.6. *Improving Dx* - intervenções que aumentam ϕ 20%. *Improving Rx* - intervenções que aumentam α 20%. Os parâmetros complementares da Tabela 2.6 e as estimativas do impacto são dados na Tabela 2.7 [6].

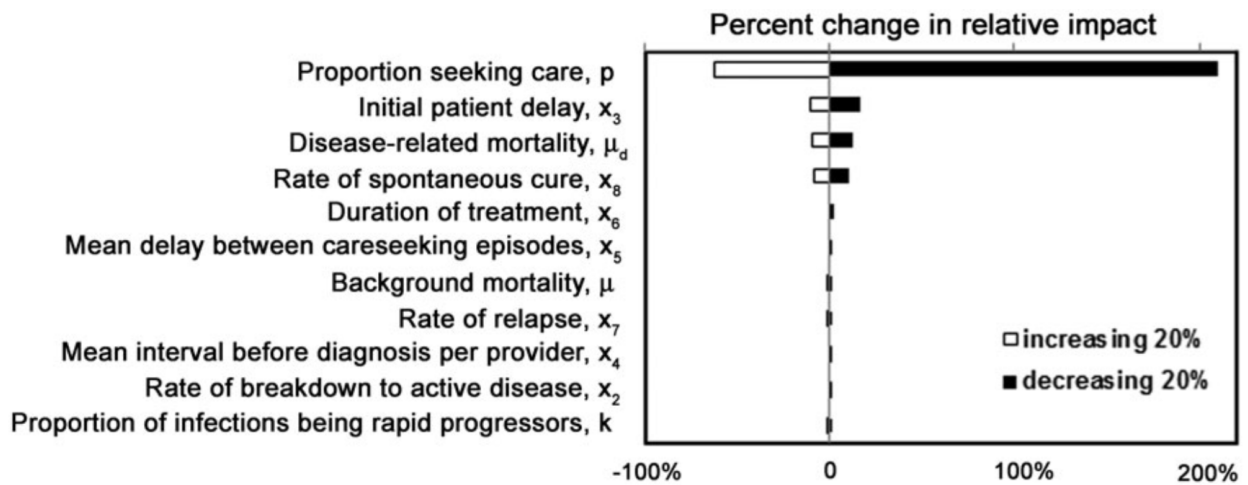


Figura 2.14: Análise de sensibilidade unidirecional relativamente ao impacto relativo dos casos detetados e dos melhores resultados do tratamento. O eixo horizontal corresponde à variação do peso relativo, aquando da alteração de cada um dos parâmetros em 20% [6].

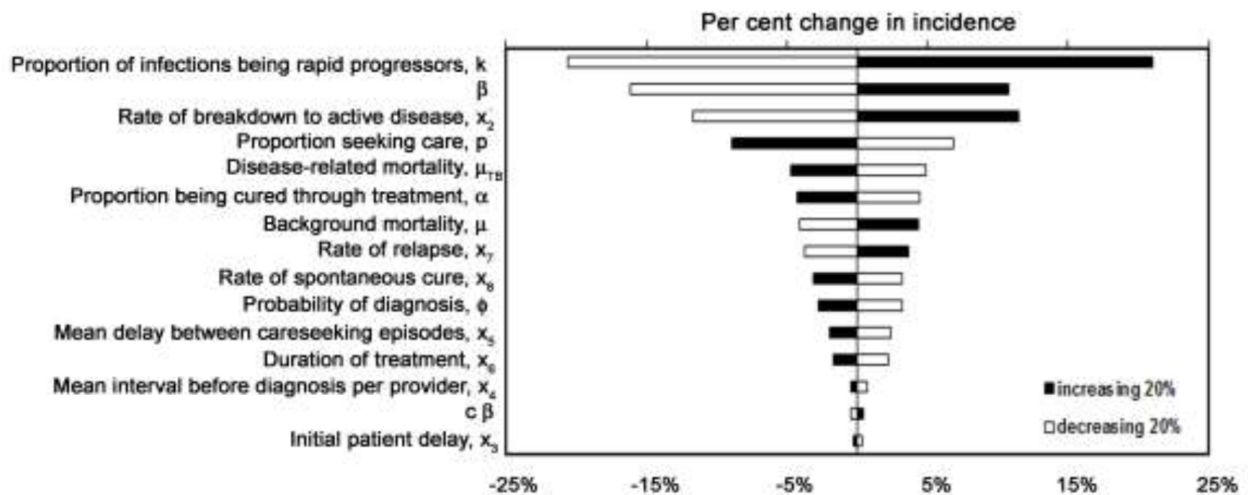


Figura 2.15: Análise de sensibilidade unidirecional no início do estudo. Note-se que a figura não incorpora qualquer intervenção, avaliando apenas a mudança na incidência provocada pela evolução de cada um dos parâmetros [6].

Capítulo 3

Modelos Matemáticos da Coinfeção do VIH e da Tuberculose

3.1 Modelo de S. Gakkhar e N. Chavda (2012)

Gakkhar e Chavda [1] propuseram um modelo para a dinâmica da coinfeção do vírus do VIH e da tuberculose numa determinada população de tamanho N . O modelo é composto pelas classes S , I_1 , I_2 , I_3 , que representam, respetivamente, a população suscetível a ambos os vírus, infetada com VIH e suscetível à tuberculose, infetada com tuberculose e infetada com VIH e tuberculose. Gakkhar e Chavda consideraram então o modelo representado pelo sistema (3.1) para estudar a evolução da coinfeção.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \omega - \alpha SI_1 - \beta SI_2 - DS \\ \frac{dI_1}{dt} &= \alpha SI_1 - \beta I_1 I_2 - (D + D_1)I_1 \\ \frac{dI_2}{dt} &= \beta SI_2 - (D + D_2)I_2 \\ \frac{dI_3}{dt} &= \beta I_1 I_2 - (D + D_3)I_3\end{aligned}\tag{3.1}$$

onde D representa a taxa de morte natural e $D_k (k = 1, 2, 3)$ a taxa de morte devido ao tipo de infeção. As taxas de infeção por VIH e por tuberculose dos indivíduos suscetíveis, $S(t)$, são representadas por α e β , respetivamente. A taxa de “recrutamento” da população é dada por ω . Assume-se ainda que os parâmetros são não-negativos.

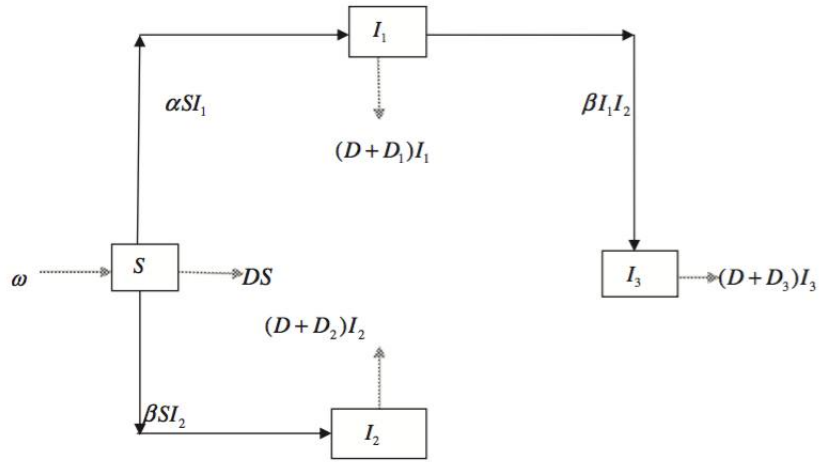


Figura 3.1: Ilustração do modelo [1].

No intuito de facilitar a análise do modelo, é útil transformar o sistema (3.1) num sistema adimensional através de mudanças de variáveis e de parâmetros. Considera-se $\tau = Dt$, $s = \frac{DS}{\omega}$, $i_1 = \frac{DI_1}{\omega}$, $i_2 = \frac{DI_2}{\omega}$, $i_3 = \frac{DI_3}{\omega}$, $d_1 = \frac{D_1}{D}$, $d_2 = \frac{D_2}{D}$, $d_3 = \frac{D_3}{D}$, $A = \frac{\alpha\omega}{D^2}$ e $B = \frac{\beta\omega}{D^2}$. O sistema (3.1) é assim reescrito pelo sistema (3.2).

$$\begin{aligned}
 \frac{ds}{dt} &= 1 - Asi_1 - Bsi_2 - s \\
 \frac{di_1}{dt} &= Asi_1 - Bi_1i_2 - (1 + d_1)i_1 \\
 \frac{di_2}{dt} &= Bsi_2 - (1 + d_2)i_2 \\
 \frac{di_3}{dt} &= Bi_1i_2 - (1 + d_3)i_3
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Analisa-se a partir daqui o número básico de reprodução, \mathcal{R}_0 , que facilita a interpretação física dos pontos de equilíbrio.

Números de Reprodução e Estabilidade de Equilíbrios

O número básico de reprodução, normalmente denominado por \mathcal{R}_0 , é o número de infeções secundárias produzidas por um único indivíduo infetado, durante o seu período infeccioso numa população de suscetíveis. Calcula-se através da fórmula

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}), \tag{3.3}$$

onde ρ é o raio espectral da matriz FV^{-1} , F é a matriz cujas entradas são as taxas a que os indivíduos infetados numa classe produzem novas infeções para outra/s classe/s e V é a matriz que dá a duração média que os indivíduos passam numa determinada classe, assumindo que a população se mantém próxima do equilíbrio livre de doença e impedindo a reinfeção [2]. As matrizes, unidimensionais, F e V calculadas no ponto de equilíbrio livre de doença a partir do sistema (3.2), para o VIH e para a tuberculose, são dadas, respetivamente, por

$$F_{VIH} = A, \quad V_{VIH} = 1 + d_1 \quad \text{e} \quad F_{TB} = B, \quad V_{TB} = 1 + d_2 \quad (3.4)$$

Os números básicos de reprodução para o VIH e para a tuberculose são então, respetivamente,

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_{VIH} &= F_{VIH}V_{VIH}^{-1} = \frac{A}{1 + d_1} \\ \mathcal{R}_{TB} &= F_{TB}V_{TB}^{-1} = \frac{B}{1 + d_2}, \end{aligned} \quad (3.5)$$

onde, para facilitar, se estabelecem as substituições $\delta = 1 + d_1$ e $\theta = 1 + d_2$.

Para o modelo completo, as matrizes F e V são dadas por

$$F = \begin{pmatrix} A & 0 & 0 \\ 0 & B & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad V = \begin{pmatrix} 1 + d_1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 + d_2 & 0 \\ 0 & 0 & 1 + d_3 \end{pmatrix} \quad (3.6)$$

e o número básico de reprodução para o modelo é

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) = \rho \begin{pmatrix} \frac{A}{1+d_1} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{B}{1+d_2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} = \max \left\{ \frac{A}{1 + d_1}, \frac{B}{1 + d_2} \right\} = \max \{ \mathcal{R}_{VIH}, \mathcal{R}_{TB} \}, \quad (3.7)$$

dado que um dos valores próprios é zero e os outros dois são ambos positivos.

Os pontos de equilíbrio calculam-se através do seguinte sistema (3.8).

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds}{d\tau} = 0 \\ \frac{di_1}{d\tau} = 0 \\ \frac{di_2}{d\tau} = 0 \\ \frac{di_3}{d\tau} = 0 \end{array} \right. \Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} 1 - Asi_1 - Bsi_2 - s = 0 \\ Asi_1 - Bi_1i_2 - (1 + d_1)i_1 = 0 \\ Bsi_2 - (1 + d_2)i_2 = 0 \\ Bi_1i_2 - (1 + d_3)i_3 = 0 \end{array} \right. \quad (3.8)$$

Obtiveram-se quatro pontos de equilíbrio:

- Ponto de equilíbrio livre de doença

$$E_0 = (1, 0, 0, 0);$$

- Ponto de equilíbrio endémico de VIH

$$E_1 = (\bar{s}, \bar{i}_1, 0, 0) = \left[\frac{\delta}{A}, \frac{1}{\delta} \left(1 - \frac{\delta}{A} \right), 0, 0 \right];$$

- Ponto de equilíbrio endémico de tuberculose

$$E_2 = (s^*, 0, i_2^*, 0) = \left[\frac{\theta}{B}, 0, \frac{1}{\theta} \left(1 - \frac{\theta}{B} \right), 0 \right];$$

- Ponto de equilíbrio endémico de coinfeção

$$E_3 = (\tilde{s}, \tilde{i}_1, \tilde{i}_2, \tilde{i}_3).$$

Os pontos de equilíbrio têm de ser todos positivos uma vez que as proporções de indivíduos tomam valores no intervalo $[0, 1]$. Por exemplo, E_0 , o ponto de equilíbrio livre de doença, é sempre positivo para todos os valores dos parâmetros. Mas o mesmo não acontece com os restantes pontos de equilíbrio.

Há assim necessidade de restringir os parâmetros a regiões onde esses equilíbrios sejam positivos.

O ponto de equilíbrio endémico de VIH, E_1 , existe quando $\frac{\delta}{A}$ e $\frac{1}{\delta} \left(1 - \frac{\delta}{A} \right)$ são ambos positivos, portanto $\frac{\delta}{A} > 0$ e

$$\frac{1}{\delta} \left(1 - \frac{\delta}{A} \right) > 0 \Leftrightarrow \frac{1}{\delta} - \frac{1}{A} > 0 \Leftrightarrow A > \delta \Leftrightarrow \frac{A}{\delta} > 1 \Leftrightarrow \mathcal{R}_{\text{VIH}} > 1 .$$

Procede-se de forma análoga para os pontos de equilíbrio endêmico de tuberculose, E_2 , e endêmico da coinfeção, E_3 .

Conclui-se que E_2 existe quando $\mathcal{R}_{TB} > 1$ e que E_3 existe quando $\mathcal{R}_{VIH} > R_{TB}$ e $\mathcal{R}_{TB}(\mathcal{R}_{TB} - 1 + \delta) > \delta\mathcal{R}_{VIH}$, onde esta última restrição não é tão trivial de deduzir como as anteriores.

De seguida analisa-se a estabilidade destes pontos de equilíbrio a partir da matriz jacobiana do modelo. A matriz jacobiana de um sistema de n equações a n incógnitas é do tipo

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_m}{\partial x_1} & \frac{\partial f_m}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_m}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

aplicando ao modelo em estudo tem-se a matriz (3.9),

$$J = \begin{bmatrix} -1 - Ai_1 - Bi_2 & -As & -Bs & 0 \\ Ai_1 & As - Bi_2 - \delta & -Bi_1 & 0 \\ Bi_2 & 0 & Bs - \theta & 0 \\ 0 & Bi_2 & Bi_1 & -(1 + d_3) \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

Depois de determinada a matriz jacobiana para um vetor genérico, substitui-se este vetor por cada um dos pontos de equilíbrio para calcular os valores próprios, que dão a estabilidade desse equilíbrio. A título de exemplo, para o ponto de equilíbrio E_0 , foi encontrada a matriz jacobiana (3.10)

$$J_{E_0} = \begin{bmatrix} -1 & -A & -B & 0 \\ 0 & A - \delta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & B - \theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -d_3 - 1 \end{bmatrix}, \quad (3.10)$$

cujos valores próprios são $\lambda_1 = -1$, $\lambda_2 = -(1 + d_3)$, $\lambda_3 = A - \delta$ e $\lambda_4 = B - \theta$. Para E_0 ser estável, todos os valores próprios têm que ser negativos. Repare-se que λ_1 e λ_2 são sempre negativos, mas λ_3 e λ_4 só são negativos quando

$$A - \delta < 0 \Leftrightarrow A < \delta \Leftrightarrow \frac{A}{\delta} < 1 \Leftrightarrow \mathcal{R}_{VIH} < 1$$

e

$$B - \theta < 0 \Leftrightarrow B < \theta \Leftrightarrow \frac{B}{\theta} < 1 \Leftrightarrow \mathcal{R}_{TB} < 1,$$

respetivamente. Para analisar a estabilidade dos restantes pontos de equilíbrio, o processo é análogo. Encontraram-se então as seguintes restrições de estabilidade dos restantes três pontos de equilíbrio:

- E_1 , quando existe, é assintoticamente estável quando

$$\mathcal{R}_{VIH} > \mathcal{R}_{TB};$$

- E_2 , quando existe, é assintoticamente estável quando

$$\mathcal{R}_{TB}(\mathcal{R}_{TB} - 1 + \delta) > \delta \mathcal{R}_{VIH};$$

- E_3 , quando existe, é sempre instável dado que existe sempre pelo menos um valor próprio real positivo.

Fazendo uma análise à Figura 3.2, subentende-se facilmente que $\mathcal{R}_{VIH} = \mathcal{R}_{TB}$ representa a reta a vermelho e que $\delta \mathcal{R}_{VIH} = \mathcal{R}_{TB}(\mathcal{R}_{TB} - 1 + \delta)$ representa a curva verde. Verifica-se ainda que, segundo o que já foi discutido, o ponto de equilíbrio livre de doença está presente nas quatro regiões, mas apenas é estável na região (I). É ainda de assinalar que em (I) não há mais nenhum ponto de equilíbrio. O ponto de equilíbrio endémico de VIH está nas regiões (II) e (IV) e é estável em (II), (IVa) e (IVb). O ponto de equilíbrio endémico de tuberculose está nas regiões (III) e (IV) e é estável em (III), (IVb) e (IVc).

A região (IVb) é considerada uma região não trivial neste estudo uma vez que tanto representa uma região de estabilidade dos pontos de equilíbrio E_1 e E_2 como uma região de instabilidade do ponto de equilíbrio E_3 .

Simulações do Modelo

Nesta secção procedeu-se a simulações do modelo através do *software Matlab*. Na Tabela 3.1 e na Tabela 3.2 representam-se os parâmetros e as condições iniciais usadas nas simulações do modelo, respetivamente.

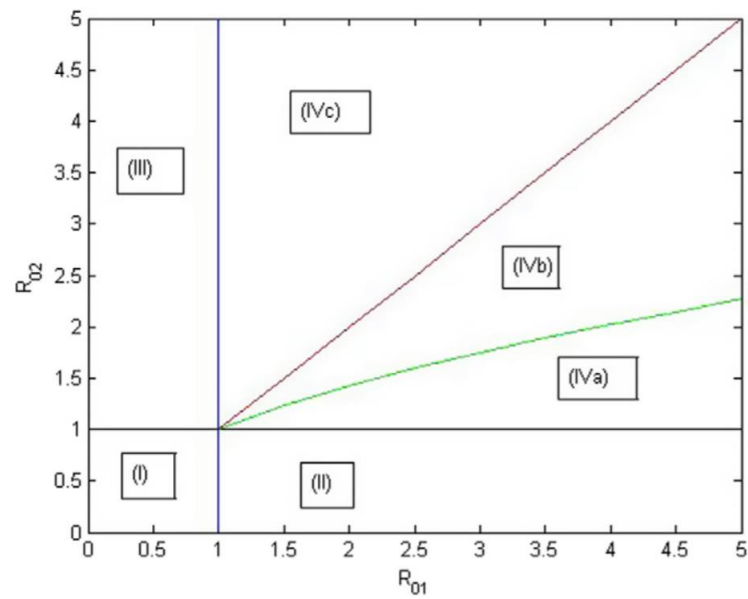


Figura 3.2: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrio [1].

Parâmetros	A	B	d_1	d_2	d_3
Valor	10	5.5	0.3125	0.0625	0.375

Tabela 3.1: Parâmetros [1].

Figura	$s(0)$	$i_1(0)$	$i_2(0)$	$i_3(0)$
3.3	1	0	0	0
3.4	0.53	0.66	0	0
3.5	0.53	0	0.66	0
3.6	0.19	0.36	0.11	0.16
3.7	0.17	0.17	0.58	0.08

Tabela 3.2: Condições iniciais [1].

Observa-se pela Figura 3.3 que o resultado obtido corresponde ao equilíbrio livre de doença, E_0 .

Para as condições iniciais $s = 0.53$, $i_1 = 0.66$, $i_2 = 0$ e $i_3 = 0$ o modelo produziu o resultado da Figura 3.4.

Observa-se que o número percentual de pessoas portadoras do vírus do VIH tende para um

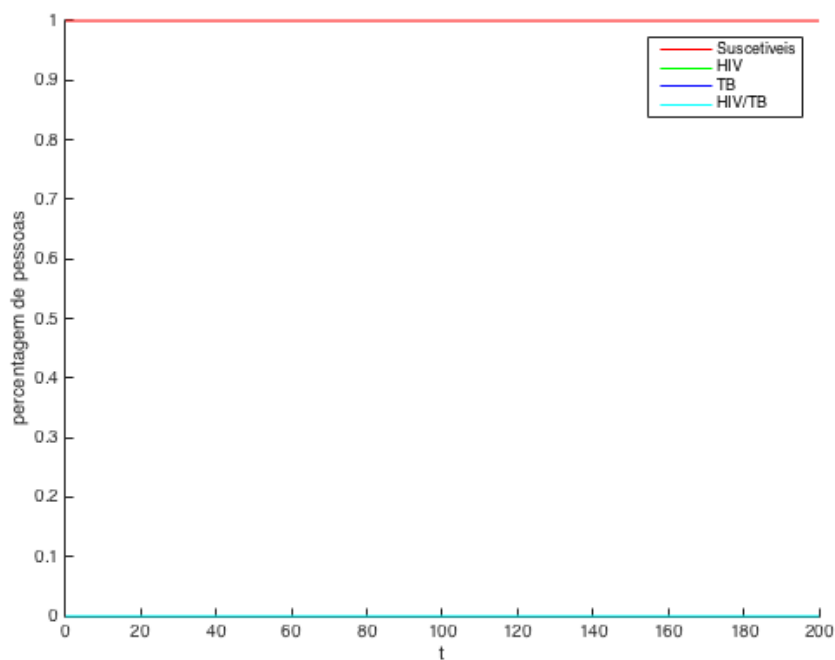


Figura 3.3: Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 1, i_1 = 0, i_2 = 0, i_3 = 0]$.

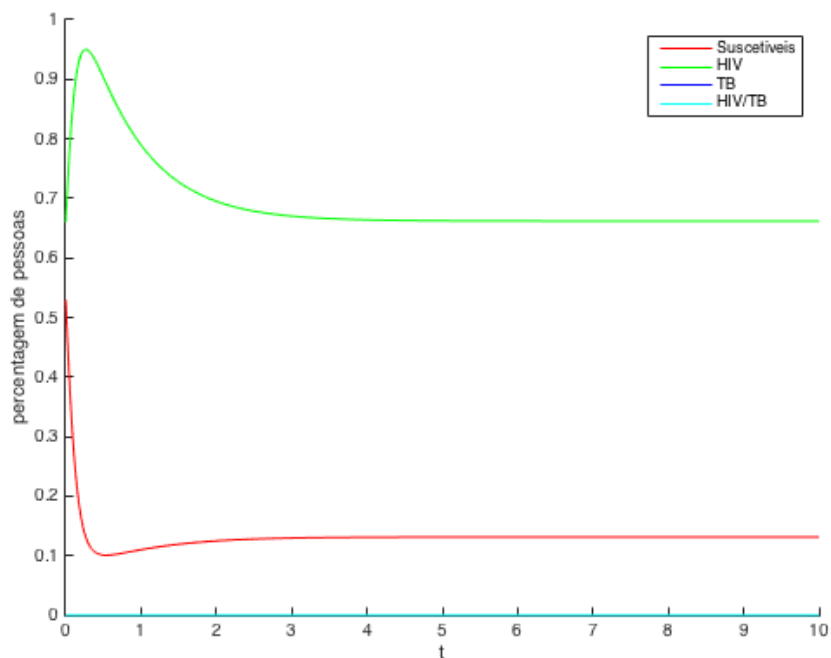


Figura 3.4: Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 0.53, i_1 = 0.66, i_2 = 0, i_3 = 0]$.

valor entre os 60 e 70 por cento. O número de pessoas suscetíveis diminui bruscamente. Conclui-se que esta simulação corresponde a uma situação de equilíbrio endêmico do vírus do VIH.

Para as condições iniciais $s = 0.53$, $i_1 = 0$, $i_2 = 0.66$ e $i_3 = 0$ obteve-se o gráfico da Figura 3.5.

A simulação reproduz um equilíbrio endêmico de tuberculose, sendo que a percentagem de pessoas tende para um valor próximo de 80%.

Passando agora para condições iniciais do tipo $[\tilde{s}, \tilde{i}_1, \tilde{i}_2, \tilde{i}_3]$, obtiveram-se as simulações da Figura 3.6 e Figura 3.7, onde se observa claramente que quando o ponto de equilíbrio endêmico da coinfeção, E_3 , existe, então este é instável. Esta conclusão é claramente visível nos gráficos da Figura 3.6 e Figura 3.7, onde apenas uma das doenças prevalece na população.

Conclusões

Reviu-se um modelo simples de coinfeção de VIH e tuberculose. Conclui-se que quando \mathcal{R}_{VIH} e \mathcal{R}_{TB} são menores que a unidade, então não há qualquer doença em toda a população estudada. Se $\mathcal{R}_{VIH} > 1$ com a condição $\delta\mathcal{R}_{VIH} > \mathcal{R}_{TB}(\mathcal{R}_{TB} - 1 + \delta)$, então apenas o VIH vai permanecer na população em causa. Se $\mathcal{R}_{TB} > 1$ com a condição $\mathcal{R}_{TB} > \mathcal{R}_{VIH}$, então apenas a tuberculose permanecerá. Por outro lado, se $R_{01} > \mathcal{R}_{TB}$ e $\mathcal{R}_{TB}(\mathcal{R}_{TB} - 1 + \delta) > \delta\mathcal{R}_{VIH}$, então uma das doenças poderá vir a acabar por ser eliminada da população.

Se se assumir que a infeção por VIH nas pessoas infetadas com tuberculose pode ser bloqueada e se as pessoas portadoras da coinfeção VIH-TB puderem ser isoladas do resto da população, então pode-se de certa forma afirmar que não haverá contato e nenhuma das doenças se propagará. Logo, a coinfeção poderá eventualmente ser removida da população.

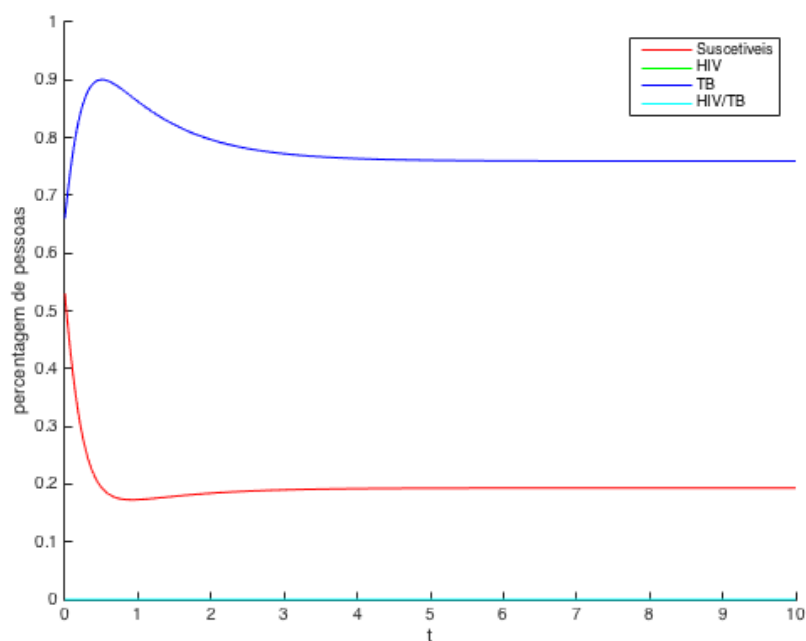


Figura 3.5: Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 0.53, i_1 = 0, i_2 = 0.66, i_3 = 0]$.

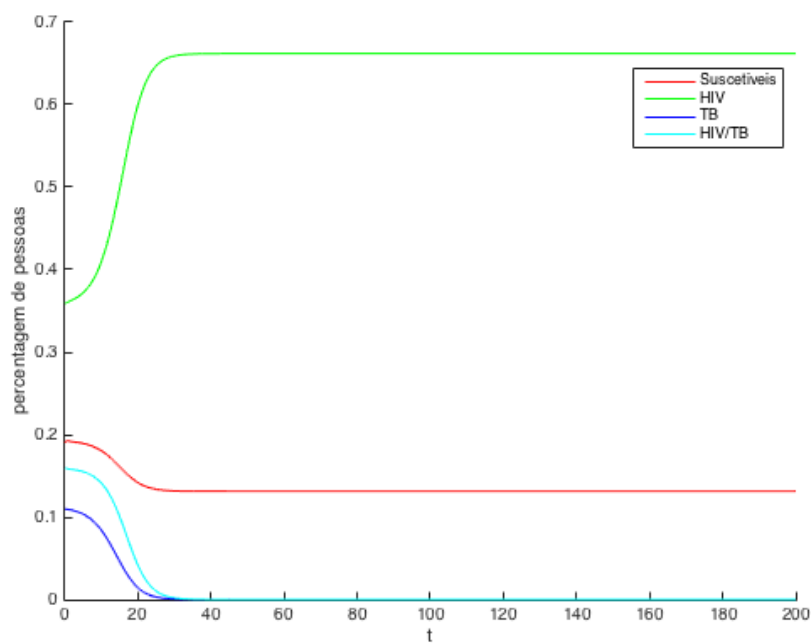


Figura 3.6: Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 0.19, i_1 = 0.36, i_2 = 0.11, i_3 = 0.16]$.

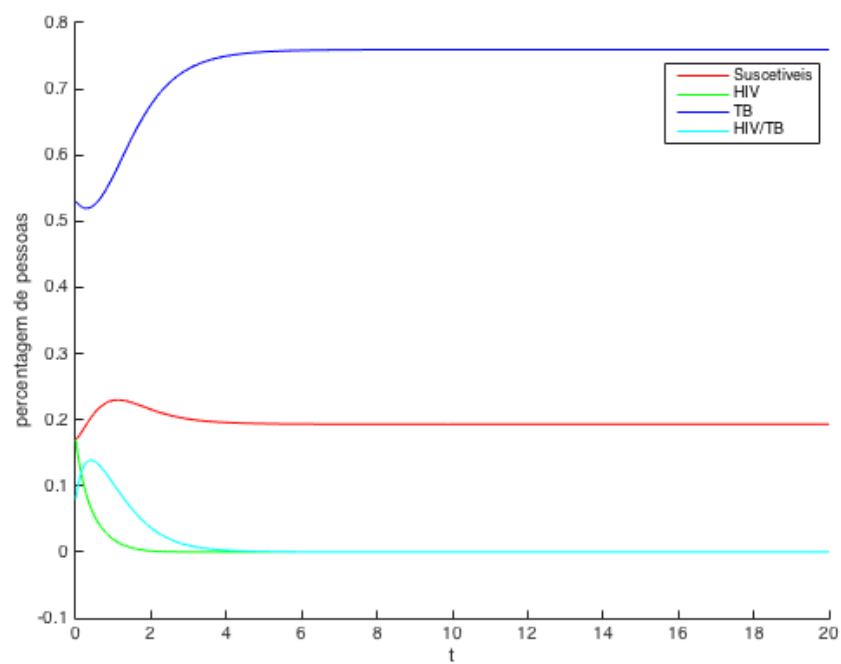


Figura 3.7: Simulação do modelo para condições iniciais $[s = 0.17, i_1 = 0.17, i_2 = 0.58, i_3 = 0.08]$.

3.2 Modelo de C. P. Bhunu et al. (2009)

Bhunu et al. [7] criaram um modelo para a coinfeção do vírus do VIH e da tuberculose. O modelo subdivide a população em sub-populações ou classes: indivíduos suscetíveis, S ; expostos apenas à tuberculose, E_T ; indivíduos com sintomas de tuberculose, I_T ; recuperados com a imunidade temporal, R_T ; infetados apenas com VIH e sem sintomas clínicos de SIDA, I_H ; infetados com VIH (pré SIDA) e expostos à tuberculose, E_{TH} ; infetados com VIH e com sintomas de SIDA, A_H ; indivíduos com SIDA expostos à tuberculose, E_{AT} ; infetados com VIH (pré SIDA) com sintomas de tuberculose, I_{TH} ; indivíduos com SIDA duplamente infetados com tuberculose, A_{AT} . Os indivíduos são recrutados para a população a uma taxa Λ . Os indivíduos suscetíveis que entram em contacto com indivíduos infetados com VIH, podem também ficar infetados a uma taxa λ_H e podem ficar infetados com tuberculose, após o contacto com indivíduos com tuberculose, a uma taxa λ_T .

O tamanho da população total no instante t é $N(t)$ e é dado por

$$\begin{aligned} N(t) = & S(t) + E_T(t) + I_T(t) + R_T(t) + I_H(t) + A_H(t) + E_{TH}(t) \\ & + E_{AT}(t) + I_{TH}(t) + A_{AT}(t). \end{aligned} \quad (3.11)$$

Assume-se ainda que os indivíduos com tuberculose podem recuperar naturalmente e passar para a classe dos recuperados, R_T , a uma taxa constante, p . A taxa de morte natural é considerada constante e é dada por μ .

A taxa de infeção por VIH, λ_H , é dada por

$$\lambda_H = \frac{\beta_H}{N} \left[(I_H + E_{TH} + I_{TH}) + \eta_A (A_H + \eta_{TH} (\theta_{TH} A_{AT} + E_{AT})) \right]. \quad (3.12)$$

Na equação (3.12), β_H , representa a taxa de contacto eficaz para a transmissão de VIH. O parâmetro de modificação $\eta_{TH} \geq 1$ é responsável pela infeciosidade relativa dos indivíduos infetados com VIH (grau de SIDA) expostos à tuberculose, E_{AT} , em comparação com aqueles que estão exclusivamente infetados com VIH (grau de SIDA). Ainda, $\theta_{TH} \geq 1$ modela o facto dos indivíduos duplamente infetados, já no grau de SIDA, que apresentam sintomas de tuberculose, A_{AT} , são mais infeciosos do que os indivíduos infetados duplamente, no grau de SIDA, expostos apenas à tuberculose, E_{AT} . Por último, $\eta_A > 1$ modela o facto dos indivíduos com SIDA serem mais infeciosos do que os indivíduos infetados com VIH mas sem sintomas de SIDA. Isto acontece porque os indivíduos já na fase de SIDA possuem uma maior carga viral do que os indivíduos infetados com VIH sem sintomas e há uma correlação positiva entre carga viral e infeciosidade.

A taxa de infecção por tuberculose é dada por

$$\lambda_T = \frac{\beta_T c (I_T + I_{T_H} + A_{A_T})}{N}, \quad (3.13)$$

onde β_T é a probabilidade de um indivíduo ser infectado por um indivíduo infeccioso e c é a taxa de contacto.

Os indivíduos suscetíveis infectados com a *Mycobacterium Tuberculosis* entram na classe E_T a uma taxa λ_T e podem depois desenvolver tuberculose ativa a uma taxa k . Os indivíduos infectados de forma latente podem ainda desenvolver a doença para o estado ativo através de uma reinfeção a uma taxa $\psi_1 \lambda_T$, com $\psi_1 \in (0, 1)$, dado que a infeção primária confere um grau de imunidade na ausência de infeção por VIH. Os indivíduos infectados com tuberculose podem adquirir VIH e passar para a classe dos expostos e dos infecciosos às taxas λ_H e $\delta \lambda_H$, respetivamente. Os indivíduos com tuberculose recuperam a uma taxa p e morrem devido à doença a uma taxa d_T .

Os indivíduos passam de suscetíveis a infectados com VIH sem sintomas de SIDA a uma taxa λ_H . Depois progridem para infectados com VIH e com sintomas de SIDA à taxa ρ_1 ou entram na classe E_{T_H} se forem infectados com a *Mycobacterium Tuberculosis*. Os indivíduos infectados com VIH e expostos à tuberculose desenvolvem tuberculose ativa a uma taxa constante $t_1 k$ e SIDA a uma taxa constante $\gamma_1 \rho_1$, onde $t_1 > 1$ e $\gamma_1 > 1$ são os parâmetros modificadores. Na classe E_{T_H} também podem desenvolver tuberculose como resultado de uma reinfeção à taxa $\psi_2 \lambda_T$, com $\psi_2 > 0$. A taxa de mortalidade devido à tuberculose nos indivíduos da classe I_{T_H} é d_T e estes podem desenvolver a doença até ter SIDA à taxa $\gamma_2 \rho_1$, com $\gamma_2 > 1$. Os indivíduos expostos à tuberculose no grau de SIDA da infeção do VIH desenvolvem tuberculose ativa a uma taxa constante $t_2 k$, com $t_2 > 1$. Estes indivíduos também desenvolvem tuberculose à taxa $\psi_3 \lambda_T$, com $\psi_3 > 1$. Os indivíduos infectados apenas com o vírus do VIH são responsáveis por deixar outros infectados com SIDA a uma taxa de ρ_1 . A população de indivíduos infectada com SIDA e com sintomas de tuberculose é gerada através do contacto com indivíduos duplamente infectados com VIH e tuberculose à taxa de $\gamma_2 \rho_1$, responsáveis pela transmissão da SIDA, e através do contacto com indivíduos expostos à tuberculose e no grau de SIDA da infeção do VIH à taxa de $t_2 k$, responsáveis pela transmissão da tuberculose ativa. Os indivíduos infectados com VIH e que estejam no grau de SIDA, morrem a uma taxa d_A .

A interação do modelo das duas doenças pode ser descrita pelo sistema (3.14) e o respetivo diagrama na Figura 3.8.

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Lambda - \lambda_T S - \lambda_H S - \mu S \\
\frac{dI_H}{dt} &= \lambda_H S + \lambda_H R_T - (\rho_1 + \mu) I_H - \lambda_T I_H \\
\frac{dA_H}{dt} &= \rho_1 I_H - \sigma \lambda_T A_H - (\mu + d_A) A_H \\
\frac{dE_{T_H}}{dt} &= \lambda_H E_T + \lambda_T I_H - (\gamma_1 \rho_1 + t_1 k + \mu) E_{T_H} - \psi_2 \lambda_T E_{T_H} \\
\frac{dE_{A_T}}{dt} &= \gamma_1 \rho_1 E_{T_H} + \sigma \lambda_T A_H - (t_2 k + \mu + d_A) E_{A_T} - \psi_3 \lambda_T E_{A_T} \\
\frac{dI_{T_H}}{dt} &= \delta \lambda_H I_T + t_1 k E_{T_H} - (\mu + d_T + \gamma_2 \rho_1) I_{T_H} + \psi_2 \lambda_T E_{T_H} \\
\frac{dA_{A_T}}{dt} &= \gamma_2 \rho_1 I_{T_H} + t_2 k E_{A_T} - (\mu + d_T + \epsilon d_A) A_{A_T} + \psi_3 \lambda_T E_{A_T} \\
\frac{dE_T}{dt} &= \lambda_T S + \lambda_T R_T - \psi_1 \lambda_T E_T - \lambda_H E_T - (\mu + k) E_T \\
\frac{dI_T}{dt} &= \psi_1 \lambda_T E_T + k E_T - (\mu + p + d_T) I_T - \delta \lambda_H I_T + q R_T \\
\frac{dR_T}{dt} &= p I_T - q R_T - \lambda_T R_T - \lambda_H R_T - \mu R_T
\end{aligned} \tag{3.14}$$

As condições iniciais do modelo são dadas no sistema (3.15).

$$\begin{aligned}
S(0) = S_0 \geq 0, \quad E(0) = E_{T_0} \geq 0, \quad I_T(0) = T_{T_0} \geq 0, \\
R_T(0) = R_{T_0} \geq 0, \quad I_H(0) = I_{H_0} \geq 0, \quad A_H(0) = A_{H_0} \geq 0, \\
E_{T_H}(0) = E_{H_{T_0}} \geq 0, \quad E_{A_T}(0) = E_{A_{T_0}} \geq 0, \quad I_{T_H}(0) = I_{H_{T_0}} \geq 0, \\
A_{A_T}(0) = A_{A_{T_0}} \geq 0.
\end{aligned} \tag{3.15}$$

Assumindo considerações biologicamente aceitáveis, o modelo do sistema (3.14) foi estudado na seguinte região:

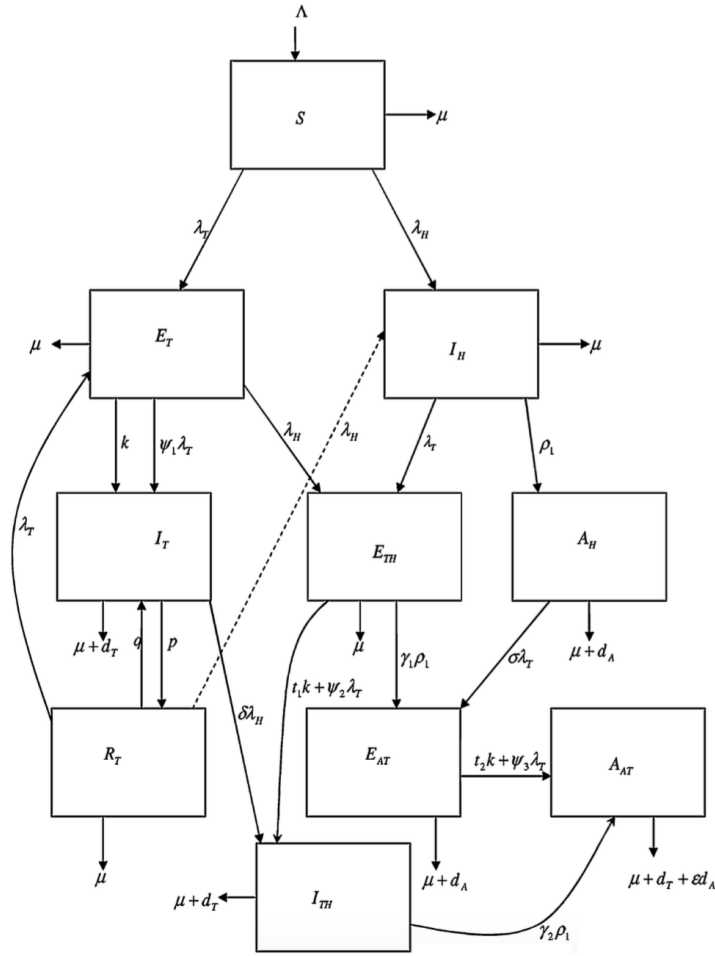


Figura 3.8: Estrutura do modelo [7].

$$\mathcal{G} = \left\{ (S, E_T, I_T, R_T, I_H, A_H, E_{TH}, E_{AT}, I_{TH}, A_{AT}) \in \mathbb{R}_+^{10} : N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}, \quad (3.16)$$

que é positivamente invariante no que respeita ao modelo do sistema (3.14).

As variáveis no sistema (3.14) referem-se à população humana. Como tal, é necessário provar que estas são sempre iguais ou maiores que zero em qualquer instante t .

Teorema 3.2.1 (Positividade e Limites de Soluções) *Sejam*

$S(0), E_T(0), \dots, A_{AT}(0) \geq 0$. Então $S(t) \geq 0, E_T(t) \geq 0, \dots, A_{AT}(t) \geq 0$ para todo o $t > 0$.

Para o sistema (3.14), a região \mathcal{G} é positivamente invariante e todas as soluções a partir de \mathcal{G} , entram ou permanecem em \mathcal{G} .

A demonstração do Teorema 3.2.1 pode ser encontrada em [7].

Tuberculose

Quando $E_{T_H} = E_{A_T} = I_{T_H} = A_{A_T} = I_H = A_H = 0$ obtém-se o submodelo para a tuberculose:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \lambda S - \mu S \\
 \frac{dE_T}{dt} &= \lambda(S + R_T) - \psi_1 \lambda E_T - (\mu + k) E_T \\
 \frac{dI_T}{dt} &= \psi_1 \lambda E_T + k E_T - (\mu + p + d_T) I_T + q R_T \\
 \frac{dR_T}{dt} &= p I_T - q R_T - \lambda R_T - \mu R_T,
 \end{aligned} \tag{3.17}$$

onde $S(0) = S_0 \geq 0$, $E_T(0) = E_{T_0} \geq 0$, $I_T(0) = I_{T_0} \geq 0$, $R_T(0) = R_{T_0} \geq 0$ são as condições iniciais e $\lambda = \frac{\beta_T c I_T}{N_T}$ é a força da infeção. A população total deste submodelo é dada por

$$N_T(t) = S(t) + E_T(t) + I_T(t) + R_T(t). \tag{3.18}$$

O sistema (3.17) foi analisado na região de (3.19) pelos mesmos motivos que o sistema (3.14) foi analisado na região de (3.16).

$$\mathcal{G}_\Delta = \left\{ (S, E_T, I_T, R_T) \in \mathbb{R}_+^4 : N_T(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\} \tag{3.19}$$

A demonstração de que as soluções de S , E_T , I_T e R_T do sistema (3.17) são positivas para $t \geq 0$ e de que a região \mathcal{G}_Δ é positivamente invariante e que as soluções a partir de \mathcal{G}_Δ , entram ou permanecem em \mathcal{G}_Δ , é feita de forma análoga à do Teorema 3.2.1.

Equilíbrio Livre de Doença e Análise de Estabilidade

O equilíbrio livre de doença é dado por

$$Q_0 = (S_0, E_{T_0}, I_{T_0}, R_{T_0}) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0 \right). \tag{3.20}$$

Define-se \mathcal{R}_1 como o número básico de reprodução para a tuberculose, ou seja, o número de infeções de tuberculose produzidas por casos de tuberculose ativa. As matrizes F e V calculadas no ponto de equilíbrio livre de doença, para a tuberculose, são dadas por

$$F_1 = \begin{pmatrix} 0 & \beta_{Tc} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad e \quad V_1 = \begin{pmatrix} \mu + k & 0 & 0 \\ -k & (\mu + d_T + p) & -q \\ 0 & -p & (\mu + q) \end{pmatrix} \quad (3.21)$$

Então, o número básico de reprodução para a tuberculose é

$$\mathcal{R}_1 = \rho(F_1 V_1^{-1}) = \frac{k\beta_{Tc}(\mu + q)}{(\mu + k)[(\mu + q)(\mu + d_T + p) - pq]}. \quad (3.22)$$

Teorema 3.2.2 *O equilíbrio livre de doença, Q_0 , é localmente assintoticamente estável quando $\mathcal{R}_1 < 1$ e instável quando $\mathcal{R}_1 > 1$.*

Mostram-se agora duas condições que caso sejam cumpridas também garantem a estabilidade globalmente assintótica do estado livre de doença.

Reescreve-se então o sistema (3.17) como

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= F(X, Z) \\ \frac{dZ}{dt} &= G(X, Z), \quad G(X, 0) = 0, \end{aligned} \quad (3.23)$$

onde $X = (S, R_T)$ e $Z = (E_T, I_T)$. As componentes de $X \in \mathbb{R}^2$ denotam o número de indivíduos não infectados e as componentes de $Z \in \mathbb{R}^2$ denotam o número de indivíduos infectados, incluindo os de forma latente e os infecciosos.

O equilíbrio livre de doença é agora denotado por

$$Q_0 = (X^*, 0), \quad \text{onde } X^* = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0 \right). \quad (3.24)$$

As condições (H1) e (H2) em (3.25) devem ser conhecidas para garantir a estabilidade assintótica local.

$$(H1) \quad \text{Para } \frac{dX}{dt} = F(X, 0), \quad X^* \text{ é globalmente assintoticamente estável;} \quad (3.25)$$

$$(H2) \quad G(X, Z) = BZ - \widehat{G}(X, Z), \quad \widehat{G}(X, Z) \geq 0 \quad \text{para } (X, Z) \in \mathcal{G}_2,$$

onde $B = D_Z G(X^*, 0)$ é uma matriz cujos elementos da diagonal são não-negativos e \mathcal{G}_2 é a região onde o modelo faça sentido segundo o ponto de vista biológico e

$$\hat{G}(X, Z) = \begin{bmatrix} \hat{G}_1(X, Z) \\ \hat{G}_2(X, Z) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_T c I_T \left(1 - \frac{S+R_T}{N_T}\right) + \psi_1 \frac{\beta_T c I_T}{N_T} E_T \\ -\psi_1 \lambda E_T - q R_T \end{bmatrix}. \quad (3.26)$$

Se o sistema (3.23) satisfaz as condições em (3.25), então o Teorema 3.2.3 é provado.

Teorema 3.2.3 *O ponto fixo, $Q_0 = (X^*, 0)$, é um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável do sistema (3.23), desde que $\mathcal{R}_1 < 1$ e que os pressupostos de (3.25) sejam satisfeitos.*

A demonstração do Teorema 3.2.3 pode ser encontrada em [7].

Análise da Estabilidade do Equilíbrio Endêmico

O ponto de equilíbrio endêmico é dado por

$$Q^* = (S_2, E_{T_2}, I_{T_2}, R_{T_2}) ,$$

e as quantidades S_2 , E_{T_2} , I_{T_2} e R_{T_2} , em termos do valor da força da infeção no equilíbrio, λ^* , são dadas por

$$\begin{aligned} S_2 &= \frac{\Lambda}{\mu + \lambda^*} \\ R_{T_2} &= \frac{p\Lambda\lambda^*(\psi_1\lambda^* + k)}{(\psi_1\lambda^* + \mu + k)[(\mu + d_T + p)(\mu + q + \lambda^*) - qp] - p\lambda^*(\psi_1\lambda^* + k)} \\ I_{T_2} &= \frac{\Lambda\lambda^*(\psi_1\lambda^* + k)(\mu + q + \lambda^*)}{(\psi_1\lambda^* + \mu + k)[(\mu + d_T + p)(\mu + q + \lambda^*) - qp] - p\lambda^*(\psi_1\lambda^* + k)} \\ E_{T_2} &= \frac{\Lambda\lambda^*[(\mu + d_T + p)(\mu + q + \lambda^*) - qp]}{(\psi_1\lambda^* + \mu + k)[(\mu + d_T + p)(\mu + q + \lambda^*) - qp] - p\lambda^*(\psi_1\lambda^* + k)} \end{aligned} \quad (3.27)$$

Substituído as equações do sistema (3.27) na expressão de λ , no equilíbrio, λ^* , vem:

$$\lambda^* g(\lambda^*) = \lambda^* (A\lambda^{*2} + B\lambda^* + C) = 0, \quad (3.28)$$

onde $\lambda^* = 0$ corresponde ao equilíbrio livre de doença e $g(\lambda^*) = 0$ à existência de equilíbrio endêmico, onde

$$\begin{aligned}
A &= \psi_1(\mu + d_T - \beta_T c \mu) \\
B &= \psi_1 \left[((\mu + d_T + p)(\mu + q) - pq) - (\mu + q)\beta_T c \mu \right] + (\mu + d_T + p)(\mu + k) - k(p + \beta_T c \mu) \\
C &= (\mu + k)((\mu + d_T + p)(\mu + q) - pq) - \beta_T c \mu k(\mu + q)
\end{aligned} \tag{3.29}$$

Explorando as equações quadráticas, pode-se observar que há um equilíbrio endémico único caso se verifique uma das seguintes condições:

- $A > 0$, $B < 0$ e $C = 0$;
- $A > 0$, $B < 0$ e $B^2 - 4AC = 0$;
- $A < 0$, $B > 0$ e $C = 0$;
- $A < 0$, $B > 0$ e $B^2 - 4AC = 0$.

Há dois equilíbrios, caso se verifique uma das seguintes condições:

- $A > 0$, $B < 0$, $C > 0$ e $B^2 - 4AC > 0$;
- $A < 0$, $B > 0$, $C < 0$ e $B^2 - 4AC > 0$;

De qualquer outra forma, não há equilíbrio endémico. O coeficiente A é positivo ou negativo se $\mu + d_T$ é maior ou menor que $\beta_T c \mu$ e C é positivo ou negativo se $\mu \mathcal{R}_1$ é menor ou maior que 1, respetivamente.

Para encontrar o ponto de bifurcação para trás, define-se o discriminante $B^2 - 4AC = 0$ e obtém-se

$$\mathcal{R}_1^c = \frac{1}{\mu} \left(1 - \frac{B^2}{4A(\mu + k)[(\mu + d_T + p)(\mu + q) - pq]} \right), \tag{3.30}$$

a partir do qual se pode mostrar que a bifurcação para trás ocorre para valores de \mathcal{R}_1 no intervalo $\mathcal{R}_1^c < \mathcal{R}_1 < 1$.

VIH/SIDA

O submodelo para o VIH/SIDA é conseguido quando $E_{T_H} = E_{A_T} = I_{T_H} = A_{A_T} = E_T = I_T = R_T = 0$, e é dado pelo sistema (3.31).

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Lambda - \lambda_{H_1}S - \mu S \\
\frac{dI_H}{dt} &= \lambda_{H_1}S - (\rho_1 + \mu)I_H \\
\frac{dA_H}{dt} &= \rho_1 I_H - (\mu + d_A)A_H.
\end{aligned} \tag{3.31}$$

As condições iniciais são $S(0) = S_0 \geq 0$, $I_H(0) = I_{H_0} \geq 0$ e $A_H(0) = A_{H_0} \geq 0$. A força da infeção, λ_{H_1} , é dada por

$$\lambda_{H_1} = \frac{\beta_H}{N_H}(I_H + \eta_A A_H), \tag{3.32}$$

e a população total para este submodelo é $N_H(t) = S(t) + I_H(t) + A_H(t)$. Tendo em conta algumas considerações biológicas, o sistema (3.31) foi estudado na região

$$\mathcal{G}_\epsilon = \left\{ (S, I_H, A_H) \in \mathbb{R}_+^3 : N_H(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}, \tag{3.33}$$

que é positivamente invariante no que diz respeito ao sistema (3.31).

Persistência

Nesta secção estudam-se as condições que permitem a persistência do VIH/SIDA na população [7]. Assim, a doença é persistente, ou endémica, na população se a fração de casos infetados e de casos de SIDA estão afastados de zero.

Proposição 3.2.4 *Seja $\beta_H(\infty)(1 + \eta_A) \geq \frac{\Lambda}{N_\infty}r^\infty$. Então, a doença é uniformemente fracamente persistente, para*

$$r^\infty = \limsup_{t \rightarrow \infty} r(t) \geq \epsilon,$$

com $\epsilon > 0$ independente das condições iniciais, desde que $r(0) > 0$.

A demonstração da Proposição 3.2.4 pode ser encontrada em [37].

Equilíbrio Livre de Doença e Análise de Estabilidade

O ponto de equilíbrio livre de doença do sistema (3.31) é dado por

$$\mathcal{A}_0 = (S_0, I_{H_0}, A_{H_0}) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0 \right). \tag{3.34}$$

O número básico de reprodução para o VIH/SIDA, \mathcal{R}_2 , do sistema (3.31) é definido como o número de casos secundários de VIH/SIDA produzidos por um único indivíduo seropositivo durante toda a sua vida. As únicas classes infetadas são I_H e A_H . Então, as matrizes F e V calculadas no ponto de equilíbrio livre de doença, para o VIH/SIDA, são dadas por

$$F_2 = \begin{pmatrix} \beta_H & \beta_H \eta_A \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad e \quad V_2 = \begin{pmatrix} (\rho_1 + \mu) & 0 \\ -\rho_1 & (\mu + d_A) \end{pmatrix}, \quad (3.35)$$

e o respetivo número básico de reprodução é então

$$\mathcal{R}_2 = \rho(F_2 V_2^{-1}) = \frac{\beta_H(\mu + d_A + \eta_A \rho_1)}{(\rho_1 + \mu)(\mu + d_A)}. \quad (3.36)$$

Teorema 3.2.5 *O equilíbrio livre de doença, \mathcal{A}_0 , é localmente assintoticamente estável quando $\mathcal{R}_2 < 1$ e instável quando $\mathcal{R}_2 > 1$.*

De forma análoga à prova do Teorema 3.2.2, reescreve-se o sistema (3.31) como:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= F(X, Z) \\ \frac{dZ}{dt} &= G(X, Z), \quad G(X, 0) = 0, \end{aligned} \quad (3.37)$$

onde $X = (S)$ e $Z = (I_H, A_H)$, com $X \in \mathbb{R}_+^1$, cujas componentes denotam o número de indivíduos não infetados, e $Z \in \mathbb{R}_+^2$, cujas componentes denotam o número de indivíduos infetados, incluindo os de forma latente e os infecciosos.

O equilíbrio livre de doença é escrito agora da seguinte forma:

$$\mathcal{A}_0 = (X^*, 0), \quad \text{onde } X^* = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0 \right). \quad (3.38)$$

As condições (H1) e (H2) em (3.39) devem ser verificadas para garantir a estabilidade assintótica local do equilíbrio:

$$\begin{aligned} (H1) \quad & \text{Para } \frac{dX}{dt} = F(X, 0), \quad X^* \text{ é globalmente assintoticamente estável;} \\ (H2) \quad & G(X, Z) = AZ - \widehat{G}(X, Z), \quad \widehat{G}(X, Z) \geq 0 \quad \text{para } (X, Z) \in \mathcal{G}_2, \end{aligned} \quad (3.39)$$

onde $A = D_Z G(X^*, 0)$ é uma matriz cujos elementos da diagonal são não-negativos e \mathcal{G}_2 é a região onde o modelo faça sentido segundo o ponto de vista biológico. Se o sistema (3.37) satisfaz as condições em (3.39), então prova-se o Teorema 3.2.6.

Teorema 3.2.6 *O ponto fixo, $\mathcal{A}_0 = (X^*, 0)$, é um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável do sistema (3.37), desde que $\mathcal{R}_2 < 1$ e que os pressupostos de (3.39) sejam satisfeitos.*

A demonstração do Teorema 3.2.6 pode ser encontrada em [7].

Análise de Estabilidade do Equilíbrio Endémico

O equilíbrio endémico é dado por

$$\begin{aligned} \mathcal{A}^* &= (S^*, I_H^*, A_H^*) \\ &= \left(\frac{N_H}{\mathcal{R}_2}, \frac{\Lambda \mathcal{R}_2 - \mu N_H}{(\rho_1 + \mu) \mathcal{R}_2}, \frac{\rho_1 (\Lambda \mathcal{R}_2 - \mu N_H)}{\mathcal{R}_2 (\rho_1 + \mu) (\mu + d_A)} \right). \end{aligned} \quad (3.40)$$

Teorema 3.2.7 *O equilíbrio endémico, \mathcal{A}^* , existe sempre que $\mathcal{R}_2 > 1$.*

A demonstração do Teorema 3.2.7 pode ser encontrada em [7].

A Figura 3.9, desenhada no *software Matlab*, mostra as componentes do ponto de equilíbrio da equação (3.40) e a variação de S^* , I_H^* e A_H^* à medida que \mathcal{R}_2 aumenta.

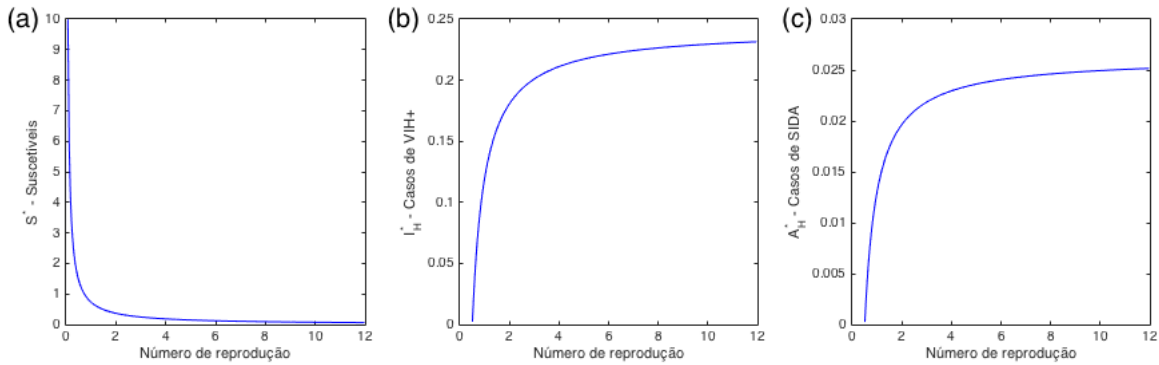


Figura 3.9: Comportamento das populações quando $\mathcal{R}_2 \rightarrow \infty$. O gráfico (a) representa a população suscetível, S^* , (b) a população infetada, I_H^* , e (c) a população doente, A_H^* . Nesta análise usa-se $\mu N = 0.01$, $\Lambda = 0.029$, $\rho_1 = 0.1$ e $d_A = 1$ [7].

Observa-se na Figura 3.9 que na ausência que qualquer estratégia de intervenção, a população suscetível tende para zero quando $\mathcal{R}_2 \rightarrow \infty$, isto é, $\lim_{\mathcal{R}_2 \rightarrow \infty} \frac{N}{\mathcal{R}_2} = 0$: o equilíbrio endêmico da doença da população suscetível é reduzida a zero com o aumento do número de reprodução. Já as populações I_H^* e A_H^* aumentam e estabilizam quando chegam a $\frac{\Lambda}{\mu + \rho_1}$ e $\frac{\rho_1 \Lambda}{(\rho_1 + \mu)(\mu + d_A)}$, respetivamente, quando $\mathcal{R}_2 \rightarrow \infty$.

Modelo Completo

A partir de agora vai ser feita uma análise ao sistema (3.14).

Ponto de Equilíbrio Livre de Doença e a sua Estabilidade

O ponto de equilíbrio livre de doença é dado por

$$\begin{aligned} X_0 &= (S_0, E_{T_0}, I_{T_0}, R_{T_0}, I_{H_0}, A_{H_0}, E_{T_{H_0}}, E_{A_{T_0}}, A_{A_{T_0}}) \\ &= \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right). \end{aligned} \quad (3.41)$$

Neste artigo, \mathcal{R}_0 representa o número de infeções secundárias de tuberculose ou de VIH devido a um único indivíduo infetado com tuberculose ou VIH.

Assuma-se

$$\begin{aligned} h_1 &= \mu + k, & h_2 &= \mu + p + d_T, & h_3 &= \mu + q, \\ h_4 &= \gamma_1 \rho_1 + t_1 k + \mu, & h_5 &= t_2 k + \mu + d_A, & h_6 &= \gamma_2 \rho_1 + \mu + d_T, \\ h_7 &= \mu + d_T + \epsilon d_A, & h_8 &= \rho_1 + \mu, & h_9 &= \mu + d_A. \end{aligned} \quad (3.42)$$

As matrizes F e V calculadas no ponto de equilíbrio livre de doença são

$$F_0 = \begin{pmatrix} 0 & \beta_{Tc} & 0 & 0 & 0 & \beta_{Tc} & \beta_{Tc} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_H & \beta_H \eta_{T_H} \eta_A & \beta_H & \eta_A \eta_{T_H} \theta_{T_H} \beta_H & \beta_H & \beta_H \eta_A \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.43)$$

$$V_0 = \begin{pmatrix} h_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -k & h_2 & -q & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -p & h_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & h_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_1 \rho_1 & h_5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -t_1 k & 0 & h_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -t_2 k & -\gamma_2 \rho_1 & h_7 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & h_8 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\rho_1 & h_9 \end{pmatrix}$$

Os valores próprios dominantes de $F_1 \cdot V_1^{-1}$ e de $F_2 \cdot V_2^{-1}$, são, respetivamente,

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_1 &= \frac{k\beta_{Tc}(\mu + q)}{(\mu + k)[(\mu + q)(\mu + d_T + p) - pq]} \\ \mathcal{R}_2 &= \frac{\beta_H(\mu + d_A + \eta_A \rho_1)}{(\rho_1 + \mu)(\mu + d_A)}, \end{aligned} \quad (3.44)$$

que correspondem ao número básico de reprodução para a Tuberculose e para o VIH/SIDA, respetivamente. Assim, o número básico de reprodução do modelo completo, \mathcal{R}_0 , é dado por

$$\mathcal{R}_0 = \max\{\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2\}. \quad (3.45)$$

Teorema 3.2.8 *O ponto de equilíbrio livre de doença, X_0 , é localmente assintoticamente estável para $\mathcal{R}_0 < 1$ e instável para $\mathcal{R}_0 > 1$.*

A demonstração do Teorema 3.2.8 pode ser encontrada em [7].

Condições de Estabilidade Local para o Equilíbrio Livre de Doença ($\mathcal{R}_0 < 1$)

Reescreve-se antes de mais o sistema (3.14) como

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= F(X, Z) \\ \frac{dZ}{dt} &= G(X, Z), \quad G(X, 0) = 0, \end{aligned} \quad (3.46)$$

onde $X = (S, R_T)$ e $Z = (E_T, I_T, E_{T_H}, E_{A_T}, I_H, I_{T_H}, A_H, A_{T_H})$, onde as componentes de $X \in \mathbb{R}_+^2$ e $Z \in \mathbb{R}_+^8$ denotam o número de indivíduos não infetados e o número de indivíduos infetados, respetivamente.

O equilíbrio livre de doença é

$$U_0 = (X^*, 0), \quad \text{onde } X^* = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0 \right). \quad (3.47)$$

As condições (H1) e (H2) em (3.39) devem ser conhecidas para garantir a estabilidade assintótica local da coinfeção do vírus do VIH e da tuberculose do sistema (3.14):

$$(H1) \quad \text{Para } \frac{dX}{dt} = F(X, 0), \quad X^* \text{ é globalmente assintoticamente estável;}$$

$$(H2) \quad G(X, Z) = AZ - \hat{G}(X, Z), \quad \hat{G}(X, Z) \geq 0 \quad \text{para } (X, Z) \in \mathcal{G}, \quad (3.48)$$

onde $A = D_Z G(X^*, 0)$ é uma matriz cujos elementos da diagonal são não-negativos. Se o sistema (3.46) satisfaz as condições em (3.48), então prova-se o Teorema 3.2.9.

Teorema 3.2.9 *O ponto fixo, $U_0 = (X^*, 0)$, é um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável do sistema (3.46), desde que $\mathcal{R}_0 < 1$ e que os pressupostos de (3.48) sejam satisfeitos.*

A demonstração do Teorema 3.2.9 pode ser encontrada em [7].

Equilíbrio Endémico e Análise de Estabilidade

A partir do sistema (3.14), o equilíbrio endémico corresponde a:

- equilíbrio livre da tuberculose

$$\begin{aligned} X_1 &= (S_1, 0, 0, 0, I_{H_1}, A_{H_1}, 0, 0, 0, 0) \\ &= \left(\frac{N}{\mathcal{R}_2}, 0, 0, 0, \frac{\Lambda \mathcal{R}_2 - \mu N}{(\rho_1 + \mu) \mathcal{R}_2}, \frac{\rho_1 (\Lambda \mathcal{R}_2 - \mu N)}{\mathcal{R}_2} (\rho_1 + \mu) (\mu + d_A), 0, 0, 0, 0 \right), \end{aligned} \quad (3.49)$$

que existe quando $\Lambda \mathcal{R}_2 > \mu N$;

- equilíbrio livre do VIH

$$X_2 = (S_2, E_{T_2}, I_{T_2}, R_{T_2}, 0, 0, 0, 0, 0, 0), \quad (3.50)$$

cujas componentes em termos do valor de equilíbrio da força de infeção, λ^* podem ser consultadas em [7] e cuja análise é similar à do equilíbrio endémico Q^* , no sistema (3.27);

- equilíbrio endémico da coinfeção do VIH e da tuberculose

$$X_3 = (S_3, E_{T_3}, I_{T_3}, R_{T_3}, I_{H_3}, A_{H_3}, E_{HT_3}, E_{AT_3}, I_{HT_3}, A_{AT_3}), \quad (3.51)$$

que existe quando cada componente de X_3 é positiva.

Faz-se agora uso das seguintes premissas para mostrar que a coinfeção do VIH e da tuberculose pode não ser eliminada da população:

1.

$$\Lambda > \mu(0) + d_T \left(\frac{I_{T_3}}{N_3} + \frac{I_{HT_3}}{N_3} + \frac{A_{AT_3}}{N_3} \right) + d_A \left(\frac{A_{H_3}}{N_3} + \frac{E_{AT_3}}{N_3} + \frac{A_{AT_3}}{N_3} \right). \quad (3.52)$$

Este pressuposto requer um conhecimento prévio das componentes de X_3 .

2.

$$\Lambda > \mu(0) + \max\{d_T, d_A\}. \quad (3.53)$$

As condições (3.52) e (3.53) evitam a extinção da população uma vez que a taxa de recrutamento é maior do que a taxa de mortalidade, quando o tamanho da população é pequeno. Em todos estes casos, assume-se que não há transmissão vertical. No plano $\mathcal{R}_1 O \mathcal{R}_2$, a coinfeção do vírus do VIH e da tuberculose existe quando \mathcal{R}_1 e \mathcal{R}_2 são ambos maiores do que 1.

A Figura 3.10 mostra as regiões de estabilidade dos diferentes estados de doença.

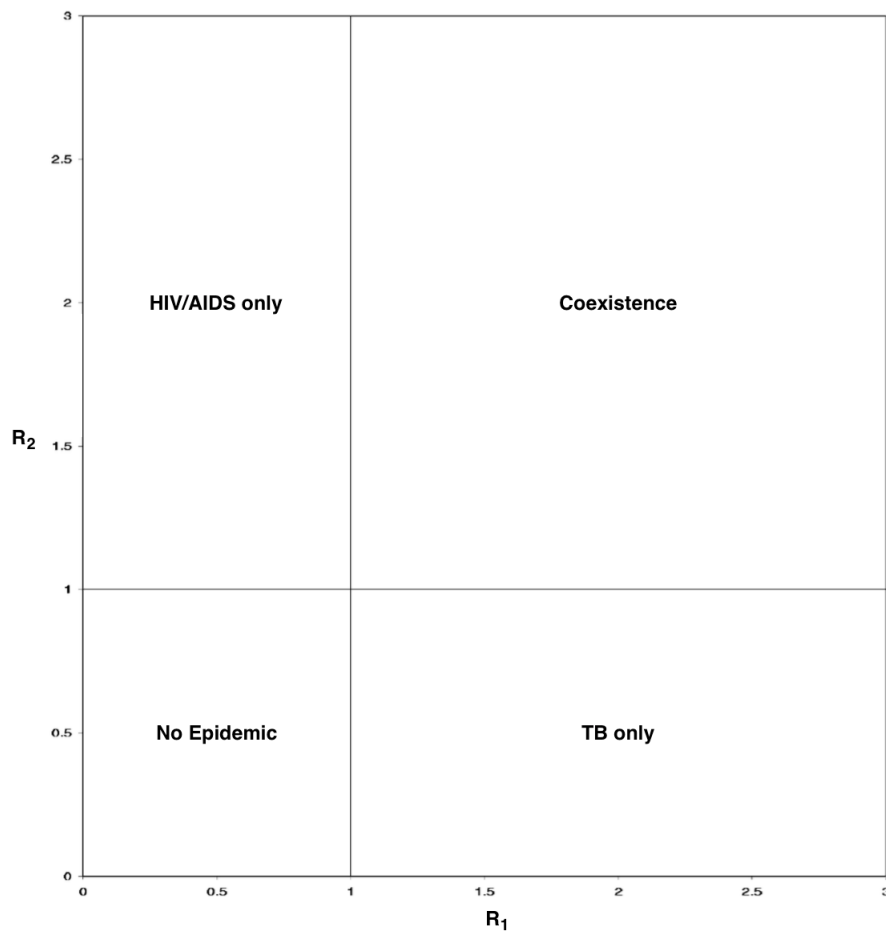


Figura 3.10: Regiões de estabilidade dos diferentes estados de equilíbrio. O equilíbrio livre de doença é estável quando \mathcal{R}_1 e \mathcal{R}_2 são ambos menores do que 1 [7].

Efeitos do Tratamento da Tuberculose e Terapia Antirretroviral

O tratamento antirretroviral contra o VIH consiste em medicamentos que fazem com que a réplica do vírus diminua. Estes, enquadram-se nas seguintes categorias:

- Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs) ligam-se e bloqueiam

a ação transcriptase reversa, uma proteína que o VIH precisa para se replicar;

- Os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs) são versões defeituosas dos blocos de construção que o vírus do VIH precisa para se replicar. Quando o vírus usa um NRTI em vez de um bloco normal, a reprodução do vírus do VIH está estagnada;
- Os inibidores da protease (PIs), tal como o nome indica, desativam a protease, que também é uma proteína que o vírus do VIH precisa para se reproduzir;
- Os inibidores de fusão (IF) são os tratamentos recentes que bloqueiam a entrada do vírus do VIH nas células.

Nesta secção generaliza-se o modelo de coinfeção, para incorporar os efeitos do tratamento com antirretrovirais dos pacientes com SIDA, e com antibióticos dos que têm tuberculose. No modelo generalizado, são adicionados os parâmetros seguintes:

- α – taxa de tratamento dos casos de SIDA;
- τ_1 – taxa de tratamento para indivíduos infetados de forma latente;
- τ_2 – taxa de tratamento para os indivíduos infecciosos.

Os indivíduos que estão infetados com VIH/SIDA e com tuberculose são tratados ao mesmo tempo.

O modelo do sistema (3.14) torna-se então no modelo do sistema (3.54).

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Lambda - \lambda_T S - \lambda_H S - \mu S \\
\frac{dI_H}{dt} &= \lambda_H S + \lambda_H R_T - (\rho_1 + \mu) I_H - \lambda_T I_H + \alpha A_H + \tau_1 E_{T_H} + \tau_2 I_{T_H} \\
\frac{dA_H}{dt} &= \rho_1 I_H - \sigma \lambda_T A_H - (\mu + \alpha + d_A) A_H + \tau_2 A_{A_T} + \tau_1 E_{A_T} \\
\frac{dE_{T_H}}{dt} &= \lambda_H E_T + \lambda_T I_H - (\gamma_1 \rho_1 + t_1 k + \tau_1 + \mu) E_{T_H} + \alpha E_{A_T} - \psi_2 \lambda_T E_{T_H} \\
\frac{dE_{A_T}}{dt} &= \gamma_1 \rho_1 E_{T_H} + \sigma \lambda_T A_H - (t_2 k + \alpha + \tau_1 + \mu + d_A) E_{A_T} - \psi_3 \lambda_T E_{A_T} \\
\frac{dI_{T_H}}{dt} &= \delta \lambda_H I_T + t_1 k E_{T_H} - (\mu + d_T + \tau_2 + \gamma_2 \rho_1) I_{T_H} + \alpha A_{A_T} + \psi_2 \lambda_T E_{T_H} \\
\frac{dA_{A_T}}{dt} &= \gamma_2 \rho_1 I_{T_H} + t_2 k E_{A_T} - (\mu + d_T + \epsilon d_A + \alpha + \tau_2) A_{A_T} + \psi_3 \lambda_T E_{A_T} \\
\frac{dE_T}{dt} &= \lambda_T S + \lambda_T R_T - \psi_1 \lambda_T E_T - \lambda_H E_T - (\mu + k + \tau_1) E_T \\
\frac{dI_T}{dt} &= \psi_1 \lambda_T E_T + k E_T - (\mu + p + \tau_2 + d_T) I_T - \delta \lambda_H I_T + q R_T \\
\frac{dR_T}{dt} &= \tau_1 E_T + (p + \tau_2) I_T - q R_T - \lambda_T R_T - \lambda_H R_T - \mu R_T
\end{aligned} \tag{3.54}$$

O ponto de equilíbrio livre de doença é

$$\begin{aligned}
X_{0t} &= (S_{0t}, E_{T_{0t}}, \dots, A_{A_{T_0t}}) \\
&= \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right).
\end{aligned} \tag{3.55}$$

De forma análoga à usada anteriormente, obtém-se o número básico de reprodução do sistema (3.54), \mathcal{R}_{0t} :

$$\mathcal{R}_{0t} = \max\{\mathcal{R}_{1t}, \mathcal{R}_{2t}\}, \tag{3.56}$$

com

$$\begin{aligned}\mathcal{R}_{1t} &= \frac{\beta_T c(kq + k\mu + \tau_1 q)}{(\mu + k + \tau_1) [(\mu + p + \tau_2 + d_T)(q + \mu) - q(p + \tau_2)]} \\ \mathcal{R}_{2t} &= \frac{\beta_H(\mu + \alpha + \rho_1 \eta_A + d_A)}{(\mu + \alpha + d_A)(\rho_1 + \mu) - \rho_1 \nu \alpha}\end{aligned}\tag{3.57}$$

onde \mathcal{R}_{1t} e \mathcal{R}_{2t} são os número de reprodução do tratamento induzido para os submodelos da tuberculose e do VIH, respetivamente. Cita-se agora o Teorema 3.2.10, cuja prova é similar à prova do Teorema 3.2.8.

Teorema 3.2.10 *O ponto de equilíbrio livre de doença, X_{0t} , é localmente assintoticamente estável quando $\mathcal{R}_{0t} < 1$ e instável quando $\mathcal{R}_{0t} > 1$.*

Análise do Número de Reprodução, \mathcal{R}_{0t}

1. Caso em que há ausência de tratamento,

$$\lim_{(\tau_i, \alpha) \rightarrow (0,0)} \mathcal{R}_{0t} = \lim_{(\tau_i, \alpha) \rightarrow (0,0)} \max\{\mathcal{R}_{1t}, \mathcal{R}_{2t}\} = \max\{\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2\} = \mathcal{R}_0, \quad i = 1, 2\tag{3.58}$$

2. Caso em que apenas os casos de tuberculose são tratados,

$$\lim_{\alpha \rightarrow 0} \mathcal{R}_{0t} = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \max\{\mathcal{R}_{1t}, \mathcal{R}_{2t}\} = \max\{\mathcal{R}_{1t}, \mathcal{R}_2\}\tag{3.59}$$

Neste caso, a epidemia da SIDA cresce. Reescre-se \mathcal{R}_{1t} como

$$\mathcal{R}_{1t} = H_1 \mathcal{R}_1, \quad H_1 \in (0, 1),\tag{3.60}$$

onde

$$H_1 = \frac{(\mu + k) [k(q + \mu) + \tau_1 q] [(\mu + p + d_T)(q + \mu) - pq]}{k(\mu + k + \tau_1)(q + \mu) [(\mu + p + d_T + \tau_2)(q + \mu) - q(p + \tau_2)]}\tag{3.61}$$

é o fator pelo qual a quimioprofilaxia e o tratamento dos indivíduos infecciosos reduz o número de casos secundários de tuberculose de adotado em conjunto. Se $\mathcal{R}_1 < 1$ então a tuberculose não evolui e pode não ser necessário tratamento nem quimioprofilaxia. Se $\mathcal{R}_1 > 1$ tem que se reunir condições para parar a evolução da epidemia. Segundo cálculos efetuados em [38] e aplicados em [7], estes sugerem que a quimioprofilaxia é mais eficiente que o tratamento. Assim, na presença da quimioprofilaxia e do tratamento da tuberculose, apenas a SIDA permanece como epidemia. Então

$$\lim_{\alpha \rightarrow 0} \mathcal{R}_{0t} = \mathcal{R}_2. \quad (3.62)$$

3. Caso em que apenas os casos de SIDA são tratados,

$$\lim_{\tau_i \rightarrow 0} \mathcal{R}_{0t} = \lim_{\tau_i \rightarrow 0} \max\{\mathcal{R}_{1t}, \mathcal{R}_{2t}\} = \max\{\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2\}, \quad i = 1, 2. \quad (3.63)$$

Reescre-se \mathcal{R}_{2t} como

$$\mathcal{R}_{2t} = H_2 \mathcal{R}_2, \quad H_2 \in (0, 1), \quad (3.64)$$

onde

$$H_2 = \frac{(\mu + \alpha + d_A + \rho_1 \eta_A)(\rho_1 + \mu)(\mu + d_A)}{[(\mu + \alpha + d_A)(\rho_1 + \mu) - \rho_1 \alpha](\mu + d_A + \eta_A \rho_1)} \quad (3.65)$$

é o fator pelo qual o tratamento dos casos de SIDA atrasa o desenvolvimento da epidemia. É importante dar ênfase ao facto de que a diminuição de \mathcal{R}_2 para valores menores que a unidade não resulta na redução de pessoas infetadas com VIH. Em boa verdade, o tratamento dos casos de SIDA como estratégia de intervenção pode ser contraproducente, tal como o aumento do tempo de vida com a infeção do VIH/SIDA tende a aumentar o período infeccioso.

Equilíbrio Endémico

O equilíbrio endémico do sistema (3.54) corresponde a:

- ponto de equilíbrio endémico livre do vírus da tuberculose

$$E_1 = (S_1, I_{H_1}, A_{H_1}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0), \quad (3.66)$$

onde

$$\begin{aligned}
 S_1 &= \frac{\mu N(\mu + \alpha + d_A)}{\mathcal{R}_{2t}\Lambda} \\
 I_{H_1} &= \frac{1}{\beta_H(\mu + \alpha + \rho_1\eta_A + d_A)} [\mathcal{R}_{2t}\Lambda - (\mu + \alpha + d_A)\mu N] \\
 A_{H_1} &= \frac{\rho_1}{\beta_H(\mu + \alpha + d_A)(\mu + \alpha + \rho_1\eta_A + d_A)} [\mathcal{R}_{2t}\Lambda - (\mu + \alpha + d_A)\mu N]
 \end{aligned} \tag{3.67}$$

As componentes do ponto de equilíbrio endémico livre de tuberculose, E_1 , estão representadas na Figura 3.11, desenhada no *software Matlab*, bem como a sua variação com o aumento de \mathcal{R}_{2t} .

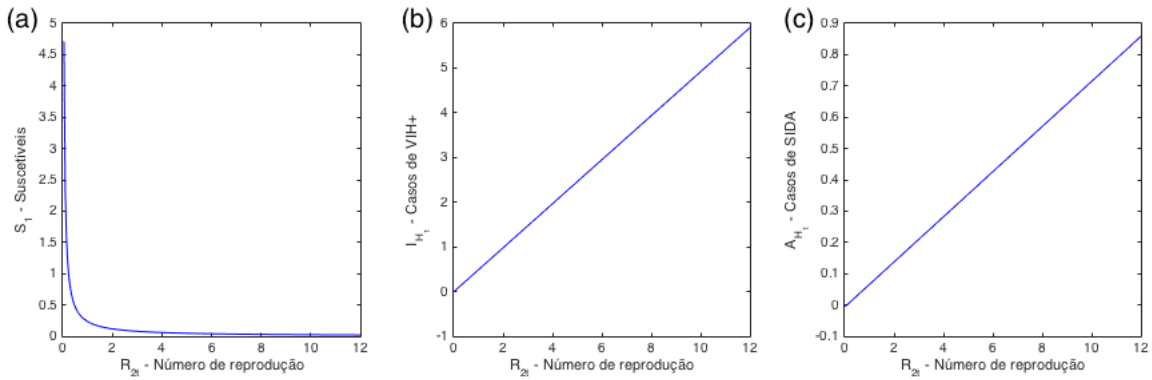


Figura 3.11: Comportamento da classe de (a) indivíduos suscetíveis, S , (b) infetados (VIH positivo), I_{H_1} e de (c) casos de SIDA, A_{H_1} , quando $\mathcal{R}_{2t} \rightarrow \infty$. Valores utilizados: $\mu N = 0.01$, $\Lambda = 0.029$, $\rho_1 = 0.1$ e $d_A = 0.333$ [7].

Na Figura 3.11a nota-se que o número de indivíduos suscetíveis decresce rapidamente à medida que \mathcal{R}_{2t} aumenta. A Figura 3.11b e a Figura 3.11c mostra que os indivíduos VIH-positivos e os casos de SIDA têm ambos uma relação linearmente positiva com o número de reprodução, \mathcal{R}_{2t} .

Comparando a Figura 3.9a com a Figura 3.11a, é evidente que nesta última, o número de indivíduos suscetíveis decresce mais rapidamente à medida que \mathcal{R}_{2t} aumenta. Isto sugere que o tratamento de casos da SIDA, enquanto podem prolongar a vida dos doentes, alimenta a pandemia. Contudo, melhorando a vida de indivíduos com SIDA pode significar a propagação do VIH, como resultado do aumento do período infeccioso.

Ao comparar as Figuras 3.9b e 3.9c com as Figuras 3.11b e 3.11c, conclui-se que para os casos de SIDA e VIH-positivos, na ausência de tratamento, a função atinge um limite, enquanto que para os outros eles aumentam de forma linear com o \mathcal{R}_{2t} .

- ponto de equilíbrio endêmico livre do vírus do VIH,

$$E_2 = (S_2, 0, 0, 0, 0, 0, 0, E_{T_2}, I_{T_2}, R_{T_2}), \quad (3.68)$$

onde

$$\begin{aligned} S_2 &= \frac{\Lambda N_2}{\mu N_2 + \beta_T c I_{T_2}} \\ E_{T_2} &= \frac{(q + \mu)(\mu + p + d_T + \tau_2)N_2 I_{T_2} - (p + \tau_2)q N_2 I_{T_2}}{\tau_1 q N_2 + (q + \mu)(\beta_T c I_{T_2} + N_2)} \\ R_{T_2} &= \frac{\tau_1 N_2^2 I_{T_2} [(q + \mu)(\mu + p + \tau_2 + d_T) - (p + \tau_2)q]}{[N_2(q + \mu) + \beta_T c I_{T_2}] [\tau_1 d_T N_2 + (q + \mu)\beta_T c I_{T_2} + (q + \mu)N_2]} \\ &\quad + \frac{N_2 I_{T_2} (p + \tau_2)}{(\mu + q)N_2 + \beta_T c I_{T_2}}. \end{aligned} \quad (3.69)$$

- equilíbrio endêmico onde ambas as infecções coexistem,

$$E_3 = (S_3, I_{H_3}, A_{H_3}, E_{T_{H_3}}, E_{A_{T_3}}, I_{T_{H_3}}, A_{A_{T_3}}, E_{T_3}, I_{T_3}, R_{T_3}), \quad (3.70)$$

tal que $S_3 > 0, I_{H_3} > 0, \dots, R_{T_3} > 0$.

Teorema 3.2.11 *Os pontos de equilíbrio endêmico, E_1 , E_2 e E_3 , são localmente assintoticamente estáveis quando $\mathcal{R}_{0t} > 1$ e instáveis caso contrário.*

A demonstração do Teorema 3.2.11 pode ser encontrada em [7].

Simulações Numéricas

Os parâmetros utilizados nas simulações numéricas estão na Tabela 3.3. As simulações numéricas do sistema (3.54) foram feitas através do método numérico *Runge-Kutta* de 4ª ordem.

Nas análises numéricas usaram-se as seguintes condições iniciais:

$$\begin{aligned}
 S(0) &= 9080000, & I_H(0) &= 1500000, & A_H(0) &= 420000, \\
 E_{T_H}(0) &= 1095000, & E_{A_T}(0) &= 325000, & I_{T_H}(0) &= 137000, \\
 A_{A_T}(0) &= 29000, & E_T(0) &= 2080000, & I_T(0) &= 354000, & R_T(0) &= 0.
 \end{aligned} \tag{3.71}$$

Para os gráficos da Figura 3.12 e da Figura 3.13 foram utilizados os resultados obtidos na análise numérica como proporção da população total e neles é visível o comportamento dos indivíduos em vários estágios da coinfeção do VIH e da tuberculose durante 10 anos onde é implementado o tratamento de casos de SIDA e da tuberculose ativa e no estado latente.

Fazendo agora uma análise aos gráficos da Figura 3.12 e da Figura 3.13:

- Figura 3.12a – na presença de tratamento, a suscetibilidade à tuberculose e à SIDA é reduzida significativamente. Devido ao tratamento e a nascimentos a classe de suscetíveis atinge a estabilidade;
- Figura 3.12b – o número de seropositivos aumenta devido aos pacientes com SIDA, que devido ao tratamento antirretroviral passam a ser seropositivos, e também devido aos indivíduos que recuperam da tuberculose que recuperam e também passam a ser seropositivos infetados com o vírus da tuberculose. Contudo, o número de seropositivos não aumenta de forma constante, pelo que vai começando a estabilizar. É importante notar que o tratamento de casos de SIDA resulta num aumento do número de indivíduos seropositivos;
- Figura 3.12c – o tratamento dos pacientes com SIDA reduz o número de casos de SIDA;
- Figura 3.12d – o número de indivíduos expostos à tuberculose e de seropositivos diminui devido à quimioprofilaxia da tuberculose no estado latente;
- Figura 3.12e – o número de indivíduos expostos à tuberculose e de doentes com SIDA diminui devido à quimioprofilaxia e ao tratamento antirretroviral;
- Figura 3.12f – a proporção de indivíduos seropositivos e de doentes por tuberculose diminui devido ao tratamento da tuberculose;

- Figura 3.13g – o número de indivíduos duplamente doentes, com tuberculose e SIDA, diminui, provavelmente devido ao tratamento combinado da tuberculose e da SIDA;
- Figura 3.13h – a proporção de indivíduos infetados com tuberculose no estado latente começa a diminuir devido à quimioprofilaxia. Contudo atingem um estado assintótico onde a infeção latente permanece constante. Este é o ponto onde o número de pessoas que passam a estar infetadas de forma latente é o mesmo do número de pessoas que saem desta classe, por recuperarem ou por morrerem de forma natural;
- Figura 3.13i – proporção de indivíduos, com tuberculose, infecciosos, diminui devido ao tratamento mas ao atingir um ponto assintótico mantém-se de, certa forma, constante, uma vez que o número de casos que entra nesta classe infecciosa é mais ou menos igual ao numero dos que saem, ou por morte ou por recuperação;
- Figura 3.13j – há um aumento na proporção de indivíduos recuperados da doença da tuberculose que sejam duplamente infetados com o vírus do VIH. Contudo este aumento acontece até ao pico da função. Quando este é atingido começa a diminuir. Isto pode ser devido ao facto destes indivíduos estarem infetados com o vírus do VIH.

Conclusões

Foram analisados modelos para a coinfeção do vírus do VIH e da tuberculose com e sem tratamento. No submodelo para a tuberculose é representada a bifurcação para trás, onde o equilíbrio livre de doença e o equilíbrio endémico estável apresentam número de reprodução menores que 1. Já o submodelo do VIH/SIDA tem um equilíbrio livre de doença globalmente assintoticamente estável quando o número de reprodução é menor que 1. Para o modelo completo da coinfeção, conclui-se que este apresenta um equilíbrio livre de doença localmente assintoticamente estável quando o respetivo número de reprodução é menor que a unidade. Deste estudo, percebe-se que o controlo efetivo da tuberculose resulta numa diminuição de morte relacionadas com SIDA onde a tuberculose é a principal causa de morte em pacientes com SIDA nos setores mais pobres. Percebe-se ainda que a terapia antirretroviral para os casos de SIDA têm um impacto forte sobre a epidemia da tuberculose, uma vez que permite que um paciente com SIDA tenha mais proteção contra a doença, impedindo a progressão para tuberculose ativa, que na maioria dos casos é fatal. Então, em setores com menos recursos, nomeadamente onde a terapia antirretroviral não é uma realidade, o tratamento da tuberculose resulta numa melhoria significativa de vida para os seropositivos.

É preciso, no entanto, ter consciência que embora o tratamento dos pacientes com SIDA melhore a sua qualidade de vida, é contraproducente não se ter em consideração que esse

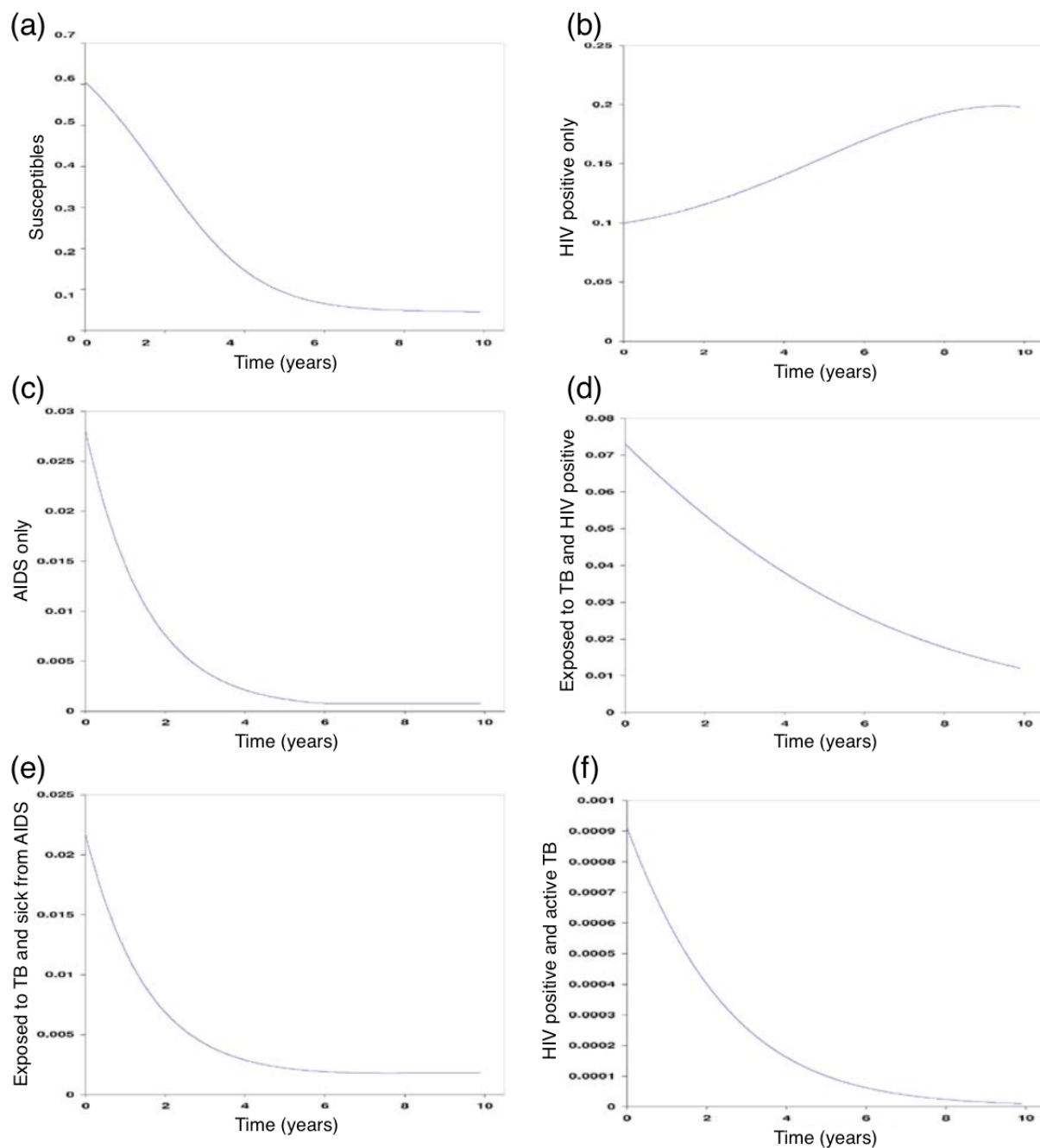


Figura 3.12: Variação das classes do modelo do sistema (3.54) com o tempo [7].

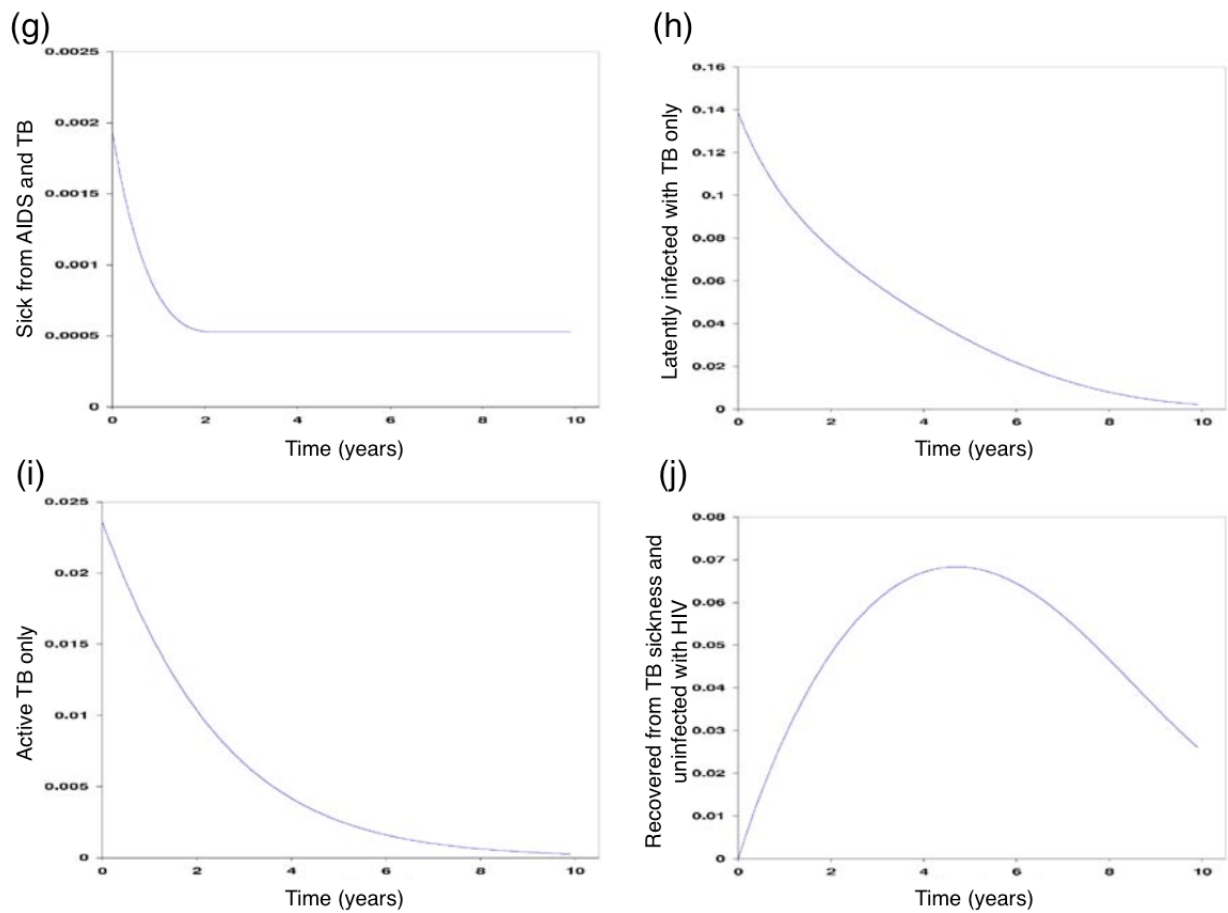


Figura 3.13: Variação das classes do modelo do sistema (3.54) com o tempo [7].

tratamento pode aumentar o período infeccioso e consequentemente resultar em mais pessoas infectadas, pelo que devem ser tomadas as devidas precauções. A partir das simulações numéricas é possível concluir que o tratamento da tuberculose é igualmente eficaz em pacientes coinfectados com VIH/SIDA e tuberculose. A terapia antirretroviral é relativamente de fácil acesso nos países desenvolvidos, onde praticamente está ao alcance de qualquer pessoa que precise, e é a única estratégia de intervenção contra o VIH/SIDA. O mesmo não acontece em países menos desenvolvidos, como por exemplo o Zimbabué.

Parâmetro	Símbolo	Valor (anos ⁻¹)
Taxa de recrutamento	Λ	0.029
Taxa de mortalidade natural	μ	0.02
Taxa de contacto	c	3^b
Taxa de mortalidade por TB	d_T	0.1
Probabilidade de estar infetado com TB	β_T	0.35 (0.1 - 0.6)
Taxa de progressão natural para TB ativa	k	$0.000113 (0.1-0.3) \cdot 10^{-3}$
Taxa de recuperação natural	p	0.2 (0.15 - 0.25)
Taxa de recaída	q	0.00001^b
Taxa de tratamento dos infetados de forma latente	τ_1	0.7
Taxa de tratamento para os infecciosos	τ_2	0.55
Parâmetro de modificação	σ	1.2
Parâmetro de modificação	η_{TH}	1.05
Parâmetro de modificação	η_A	1.02
Parâmetro de modificação	θ_{TH}	1.1
Taxa de mortalidade por SIDA	d_A	0.333
Taxa a que os VIH ₊ progridem para TB ativa	$t_1 k$	0.00017
Parâmetro de modificação	δ	1.03
Parâmetro de modificação	ϵ	1.2
Taxa a que os VIH ₊ com TB passam a ter SIDA	$\gamma_2 \rho_1$	0.25
Probabilidade de estar infetado com VIH	β_H	0.075 (0.011 - 0.95)
Taxa de progressão natural para SIDA	ρ_1	0.1
Taxa a que os VIH ₊ com Mtb passam a ter SIDA	$\gamma_1 \rho_1$	0.102
Taxa a que casos de SIDA com Mtb passam a ter TB	$t_2 k$	0.0002
Taxa de tratamento dos casos de SIDA	α	0.33
Parâmetro de modificação	ψ_1	0.71^b
Parâmetro de modificação	ψ_2	1.07^b
Parâmetro de modificação	ψ_3	1.101^b

Tabela 3.3: Parâmetros do modelo [7].

Capítulo 4

Modelo Proposto

Neste capítulo propõe-se um novo modelo para a dinâmica da transmissão da coinfeção do vírus do VIH e da tuberculose numa determinada população. No que se segue, este modelo é designado por Modelo i, o qual é uma versão melhorada do proposto em [1]. São tidos em consideração os indivíduos recuperados da tuberculose que estavam coinfectados com o VIH e tuberculose e os indivíduos recuperados da infeção por tuberculose.

Descrição e Parâmetros do Modelo

Os indivíduos suscetíveis, S , são recrutados a uma taxa π e podem ser infetados pelo vírus do VIH ou da tuberculose, a uma taxa β_H e β_T , respetivamente. Os indivíduos infetados com VIH, I_H , e também suscetíveis à tuberculose, podem desenvolver a coinfeção a uma taxa β_T e passam para a classe dos indivíduos coinfectados, C . Estes últimos podem ser tratados e recuperar da tuberculose a uma taxa α_C , voltando assim a fazer parte da classe dos indivíduos infetados apenas com o VIH. Por sua vez, assume-se que os indivíduos infetados com tuberculose, I_T , não podem ser infetados com VIH [1], uma vez que se presume que estes indivíduos sabem que estão doentes com a tuberculose e tomam as devidas medidas de precaução. Contudo, propõe-se que podem recuperar da doença, através de tratamento ou recuperação espontânea, a uma taxa α_T , respetivamente, regressando à classe dos suscetíveis. Assume-se que a taxa de recuperação espontânea da tuberculose não se adequa aos indivíduos da classe de coinfectados uma vez que o sistema imunitário destes está debilitado devido ao VIH. A taxa de morte natural é μ , as taxas de morte por VIH, tuberculose e da coinfeção de ambos são dadas por μ_H , μ_T e μ_C , respetivamente. O tamanho total da população é N no instante t e dado por $N(t) = S(t) + I_H(t) + I_T + C(t)$. A ilustração do modelo pode ser observado no diagrama da Figura 4.1. O modelo pode ser representado pelo sistema de equações (4.1) onde as condições iniciais são $S(0) = S_0$, $I_H(0) = I_{H0}$, $I_T(0) = I_{T0}$, $C(0) = C_0$.

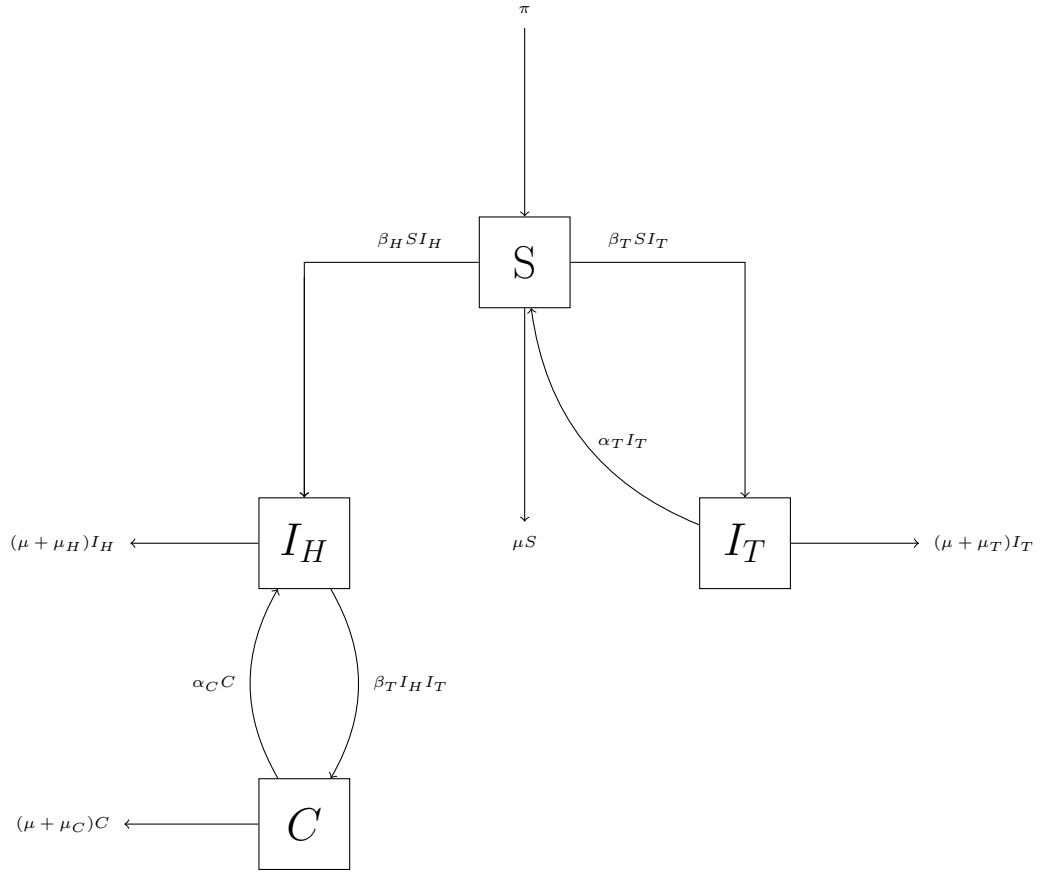


Figura 4.1: Diagrama do modelo.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \pi - \beta_H S I_H - \beta_T S I_T + \alpha_T I_T - \mu S \\
 \frac{dI_H}{dt} &= \beta_H S I_H - \beta_T I_H I_T + \alpha_C C - (\mu + \mu_H) I_H \\
 \frac{dI_T}{dt} &= \beta_T S I_T - \alpha_T I_T - (\mu + \mu_T) I_T \\
 \frac{dC}{dt} &= \beta_T I_H I_T - \alpha_C C - (\mu + \mu_C) C
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

Como forma de facilitar a análise do modelo, recorreremos à forma adimensional do sistema (4.1), efetuando as seguintes mudanças de variáveis e parâmetros: $\tau = \mu t$, $s = \frac{\mu S}{\pi}$, $i_H = \frac{\mu I_H}{\pi}$, $i_T = \frac{\mu I_T}{\pi}$, $c = \frac{\mu C}{\pi}$, $\mu_{H2} = \frac{\mu_H}{\mu}$, $\mu_{T2} = \frac{\mu_T}{\mu}$, $\mu_{C2} = \frac{\mu_C}{\mu}$, $\beta_{H2} = \frac{\beta_H \pi}{\mu^2}$, $\beta_{T2} = \frac{\beta_T \pi}{\mu^2}$, $\alpha_{C2} = \frac{\alpha_C}{\mu}$ e $\alpha_{T2} = \frac{\alpha_T}{\mu}$.

Obtemos então o sistema seguinte:

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{d\tau} &= 1 - \beta_{H2}si_H - \beta_{T2}si_T + \alpha_{T2}i_T - s \\
\frac{di_H}{d\tau} &= \beta_{H2}si_H - \beta_{T2}i_Hi_T + \alpha_{C2}c - (1 + \mu_{H2})i_H \\
\frac{di_T}{d\tau} &= \beta_{T2}si_T - \alpha_{T2}i_T - (1 + \mu_{T2})i_T \\
\frac{dc}{d\tau} &= \beta_{T2}i_Hi_T - \alpha_{C2}c - (1 + \mu_{C2})c.
\end{aligned} \tag{4.2}$$

As condições iniciais mantêm-se não negativas, isto é, $s(0) = s_0 \geq 0$, $i_H(0) = i_{H0} \geq 0$, $i_T(0) = i_{T0} \geq 0$, $c(0) = c_0 \geq 0$,

Números de Reprodução

Nesta secção calculam-se os números de reprodução para o VIH, \mathcal{R}_H , para a tuberculose, \mathcal{R}_T , e para o modelo completo, \mathcal{R}_i .

Analogamente ao que foi feito em [1], calculam-se as matrizes F_H e V_H no ponto de equilíbrio livre de doença do sistema (4.2) para posteriormente se obter o \mathcal{R}_H . Encontrou-se o seguinte ponto de equilíbrio livre de doença:

$$X_0 = (1, 0, 0, 0)$$

As matrizes F_H e V_H para o VIH calculadas em X_0 , são unidimensionais e dadas respetivamente pelas equações em (4.3).

$$\begin{aligned}
F_H &= \beta_{H2} \\
V_H &= 1 + \mu_{H2}.
\end{aligned} \tag{4.3}$$

Como tal, o número de reprodução para o VIH, \mathcal{R}_H , é então dado por

$$\mathcal{R}_H = F_H V_H^{-1} = \frac{\beta_{H2}}{1 + \mu_{H2}} = \frac{\beta_{H2}}{\theta_H}, \tag{4.4}$$

onde se recorre à substituição $\theta_H = 1 + \mu_{H2}$ no intuito de simplificar os cálculos. Para a tuberculose, as matrizes unidimensionais F_T e V_T , são

$$\begin{aligned}
F_T &= \beta_{T2} \\
V_T &= 1 + \alpha_{T2} + \mu_{T2},
\end{aligned} \tag{4.5}$$

e o número de reprodução é

$$\mathcal{R}_T = F_T V_T^{-1} = \frac{\beta_{T_2}}{1 + \alpha_{T_2} + \mu_{T_2}} = \frac{\beta_{T_2}}{\theta_T + \alpha_{T_2}}, \quad (4.6)$$

substituindo $\theta_T = 1 + \mu_{T_2}$ também no intuito de facilitar os cálculos. O número básico de reprodução para o modelo i completo, \mathcal{R}_i , pode ser escrito pela equação (4.7),

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_i &= \max\{\mathcal{R}_H, \mathcal{R}_T\} \\ &= \max\left\{\frac{\beta_{H_2}}{\theta_H}, \frac{\beta_{T_2}}{\theta_T + \alpha_{T_2}}\right\}. \end{aligned} \quad (4.7)$$

Pontos de Equilíbrio e Estabilidade

Depois de se encontrar os números de reprodução, procuram-se os pontos de equilíbrio, que se calculam a partir do sistema (4.2) igualando cada uma das equações a zero, obtendo-se:

$$\begin{cases} 1 - \beta_{H_2} s i_H - \beta_{T_2} s i_T + \alpha_{T_2} i_T - s = 0 \\ \beta_{H_2} s i_H - \beta_{T_2} i_H i_T + \alpha_{C_2} c - (1 + \mu_{H_2}) i_H = 0 \\ \beta_{T_2} s i_T - \alpha_{T_2} i_T - (1 + \mu_{T_2}) i_T = 0 \\ \beta_{T_2} i_H i_T - \alpha_{C_2} c - (1 + \mu_{C_2}) c = 0. \end{cases} \quad (4.8)$$

Obtém-se os seguintes pontos de equilíbrio:

- Ponto de equilíbrio livre de doença,

$$X_0 = (1, 0, 0, 0)$$

- Ponto de equilíbrio endêmico de VIH,

$$X_H = \left(\frac{\theta_H}{\beta_{H_2}}, \frac{\beta_{H_2} - \theta_H}{\beta_{H_2} \theta_H}, 0, 0 \right)$$

- Ponto de equilíbrio endêmico de tuberculose,

$$X_T = \left(\frac{\theta_T + \alpha_{T_2}}{\beta_{T_2}}, 0, \frac{\beta_{T_2} - \alpha_{T_2} - \theta_T}{\beta_{T_2} \theta_T}, 0 \right)$$

- Ponto de equilíbrio endêmico de coinfeção,

$$X_C = (s^*, i_H^*, i_T^*, c^*),$$

onde

$$s^* = \frac{\theta_T + \alpha_{T2}}{\beta_{T2}}$$

$$\begin{aligned} i_H^* = & -((\beta_{H2}\mu_{C2} + (\alpha_{C2} + 1)\beta_{H2}\theta_T^2 + (((-\alpha_{C2} - 1)\beta_{T2} - \beta_{T2}\mu_{C2})\theta_H \\ & + (\beta_{T2} + \alpha_{T2}\beta_{H2})\mu_{C2} + \beta_{T2} + (\alpha_{C2} + 1)\alpha_{T2}\beta_{H2})\theta_T + (\alpha_{T2}\beta_{T2} \\ & - \beta_{T2}^2)\mu_{C2} - \beta_{T2}^2 + \alpha_{T2}\beta_{T2})/((\beta_{H2}\beta_{T2}\mu_{C2} + \beta_{H2}\beta_{T2})\theta_T \\ & + \alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2}\mu_{C2} + \alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} i_T^* = & ((\beta_{H2}\mu_{C2} + (\alpha_{C2} + 1)\beta_{H2})\theta_T + ((-\alpha_{C2} - 1)\beta_{T2} - \beta_{T2}\mu_{C2})\theta_H \\ & + \alpha_{T2}\beta_{H2}\mu_{C2} + (\alpha_{C2} + 1)\alpha_{T2}\beta_{H2})/(\beta_{T2}^2\mu_{C2} + \beta_{T2}^2) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} c^* = & -((\beta_{H2}^2\mu_{C2} + (\alpha_{C2} + 1)\beta_{H2}^2)\theta_T^3 + (((-2\alpha_{C2} - 2)\beta_{H2}\beta_{T2} \\ & - 2\beta_{H2}\beta_{T2}\mu_{C2})\theta_H + (\beta_{H2}\beta_{T2} + 2\alpha_{T2}\beta_{H2}^2)\mu_{C2} + \beta_{H2}\beta_{T2} \\ & + (2\alpha_{C2} + 2)\alpha_{T2}\beta_{H2}^2)\theta_T^2 + ((\beta_{T2}^2\mu_{C2} + (\alpha_{C2} + 1)\beta_{T2}^2)\theta_H^2 \\ & + ((-\beta_{T2}^2 - 2\alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2})\mu_{C2} - \beta_{T2}^2 + (-2\alpha_{C2} - 2)\alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2})\theta_H \\ & + (-\beta_{H2}\beta_{T2}^2 + 2\alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2} + \alpha_{T2}^2\beta_{H2}^2)\mu_{C2} - \beta_{H2}\beta_{T2}^2 \\ & + 2\alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2} + (\alpha_{C2} + 1)\alpha_{T2}^2\beta_{H2}^2)\theta_T + ((\beta_{T2}^3 - \alpha_{T2}\beta_{T2}^2)\mu_{C2} \\ & + \beta_{T2}^3 - \alpha_{T2}\beta_{T2}^2)\theta_H + (\alpha_{T2}^2\beta_{H2}\beta_{T2} - \alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2}^2)\mu_{C2} \\ & - \alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2}^2 + \alpha_{T2}^2\beta_{H2}\beta_{T2})/((\beta_{H2}\beta_{T2}^2\mu_{C2}^2 + 2\beta_{H2}\beta_{T2}^2\mu_{C2} \\ & + \beta_{H2}\beta_{T2}^2)\theta_T + \alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2}^2\mu_{C2}^2 + 2\alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2}^2\mu_{C2} + \alpha_{T2}\beta_{H2}\beta_{T2}^2). \end{aligned} \quad (4.9)$$

Os pontos de equilíbrio têm de ser todos positivos dado que não há populações negativas. Uma vez que X_0 é sempre positivo para todos os valores dos parâmetros, então o ponto de equilíbrio livre de doença existe sempre. Relativamente ao ponto de equilíbrio endêmico de VIH, X_H , nota-se que o termo $\frac{\theta_H}{\beta_{H2}}$ é sempre positivo, mas $\frac{\beta_{H2}-\theta_H}{\beta_{H2}\theta_H}$ só é positivo quando $\mathcal{R}_H > 1$. Assim, o ponto de equilíbrio endêmico de VIH só existe quando o número de reprodução para o VIH é maior que a unidade. O mesmo acontece com o ponto de equilíbrio endêmico de tuberculose, X_T : $\frac{\theta_T+\alpha_{T2}}{\beta_{T2}}$ é sempre positivo mas $\frac{\beta_{T2}-\alpha_{T2}-\theta_T}{\beta_{T2}\theta_T}$ só o é quando $\mathcal{R}_T > 1$. Também assim se conclui que o ponto de equilíbrio endêmico de tuberculose só existe

quando o número de reprodução para a tuberculose é maior que a unidade. Relativamente à existência do ponto de equilíbrio endêmico de coinfeção, a sua prova não é assim tão trivial. No entanto o processo é análogo ao que foi feito para os outros pontos de equilíbrio. A partir da matriz da linearização do sistema (4.2), J , é possível estudar a estabilidade dos pontos de equilíbrio [1].

$$J = \begin{bmatrix} -1 - \beta_{H2}i_H - \beta_{T2}i_T & -\beta_{H2}s & -\beta_{T2}s + \alpha_{T2} & 0 \\ \beta_{H2}i_H & \beta_{H2}s - \beta_{T2}i_T - \theta_H & -\beta_{T2}i_H & \alpha_{C2} \\ \beta_{T2}i_T & 0 & \beta_{T2}s - \alpha_{T2} - \theta_T & 0 \\ 0 & \beta_{T2}i_T & \beta_{T2}i_H & -\alpha_{C2} - (1 + \mu_{C2}) \end{bmatrix} \quad (4.10)$$

A matriz da linearização no ponto de equilíbrio livre de doença, $X_0 = (1, 0, 0, 0)$, é

$$J_{X_0} = \begin{bmatrix} -1 & -\beta_{H2} & -\beta_{T2} + \alpha_{T2} & 0 \\ 0 & \beta_{H2} - \theta_H & 0 & \alpha_{C2} \\ 0 & 0 & \beta_{T2} - \alpha_{T2} - \theta_T & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_{C2} - (1 + \mu_{C2}) \end{bmatrix} \quad (4.11)$$

Os valores próprios de J_{X_0} são

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -1 \\ \lambda_2 &= -\alpha_{C2} - (1 + \mu_{C2}) \\ \lambda_3 &= \beta_{H2} - \theta_H \\ \lambda_4 &= \beta_{T2} - \alpha_{T2} - \theta_T, \end{aligned} \quad (4.12)$$

e X_0 é assintoticamente estável se é só se λ_1 , λ_2 , λ_3 e λ_4 tiverem todos parte real menor que zero [12]. Os valores próprios λ_1 e λ_2 são sempre negativos uma vez que os parâmetros são todos não negativos. Relativamente a λ_3 , este é negativo quando

$$\beta_{H2} - \theta_H < 0 \quad \Leftrightarrow \quad \beta_{H2} < \theta_H \quad \Leftrightarrow \quad \frac{\beta_{H2}}{\theta_H} < 1 \quad \Leftrightarrow \quad \mathcal{R}_H < 1, \quad (4.13)$$

e λ_4 é negativo quando

$$\beta_{T2} - \alpha_{T2} - \theta_T < 0 \quad \Leftrightarrow \quad \frac{\beta_{T2}}{\theta_T + \alpha_{T2}} < 1 \quad \Leftrightarrow \quad \mathcal{R}_T < 1. \quad (4.14)$$

Então, conclui-se que quando o ponto de equilíbrio livre de doença, X_0 , existe, ele é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R}_H < 1$ e $\mathcal{R}_T < 1$. A estabilidade relativamente aos outros pontos de equilíbrio determina-se de forma análoga.

Simulações Numéricas

As simulações do Modelo i foram feitas no *software Matlab*. Foram simuladas as dinâmicas para os quatro equilíbrios: livre de doença, endêmico de VIH, endêmico de tuberculose e endêmico de coinfeção. Os valores dos parâmetros utilizados nas simulações estão na Tabela 4.1.

Definição	Parâmetro	Valor	Referência
Taxa de infeção por VIH	β_{H_2}	10	[1]
Taxa de infeção por TB	β_{T_2}	5.5	[1]
Taxa de morte por VIH	μ_{H_2}	0.3125	[1]
Taxa de morte por TB	μ_{T_2}	0.0625	[1]
Taxa de morte devido à coinfeção	μ_{C_2}	0.375	[1]
Tratamento/recuperação da TB	α_{T_2}	0.83	[3]
Tratamento/recuperação da TB dos coinfetados	α_{C_2}	5×10^{-5}	[8]

Tabela 4.1: Valores dos parâmetros.

A Figura 4.2a representa o equilíbrio livre de doença, para as condições iniciais $s_0 = 0.42$, $i_{H0} = 0$, $i_{T0} = 0$ e $c_0 = 0$. É possível observar que a percentagem de indivíduos suscetíveis aumenta até atingir 1. Relativamente à Figura 4.2b, dadas as condições iniciais $s_0 = 0.57$, $i_{H0} = 0.38$, $i_{T0} = 0$ e $c_0 = 0$, o sistema tende para o ponto de equilíbrio endêmico de VIH. Para as condições iniciais $s_0 = 0.39$, $i_{H0} = 0$, $i_{T0} = 0.50$ e $c_0 = 0$, a Figura 4.2c mostra que o sistema tende assintoticamente para o ponto de equilíbrio endêmico de tuberculose. As soluções endêmicas do modelo convergem ou para o equilíbrio X_H ou para o equilíbrio X_T , nunca para o equilíbrio endêmico completo, porque este último é instável. Na simulação da Figura 4.2d, ou mais detalhadamente na Figura 4.3, dadas as condições iniciais $s_0 = 0.20$, $i_{H0} = 0.15$, $i_{T0} = 0.15$ e $c_0 = 0.50$, pode-se observar que existe coinfeção, nos primeiros dias, para determinados valores de parâmetros. No entanto, assintoticamente, o sistema tende para o equilíbrio endêmico de VIH, sendo o equilíbrio endêmico da coinfeção instável. Nas Figuras 4.4, 4.5 e 4.6 estudou-se a dinâmica do Modelo i para a variação de três parâmetros relevantes para o modelo: a taxa de infeção por VIH, β_{H_2} , a taxa de infeção por tuberculose, β_{T_2} , e a taxa de tratamento/recuperação da tuberculose, α_{T_2} .

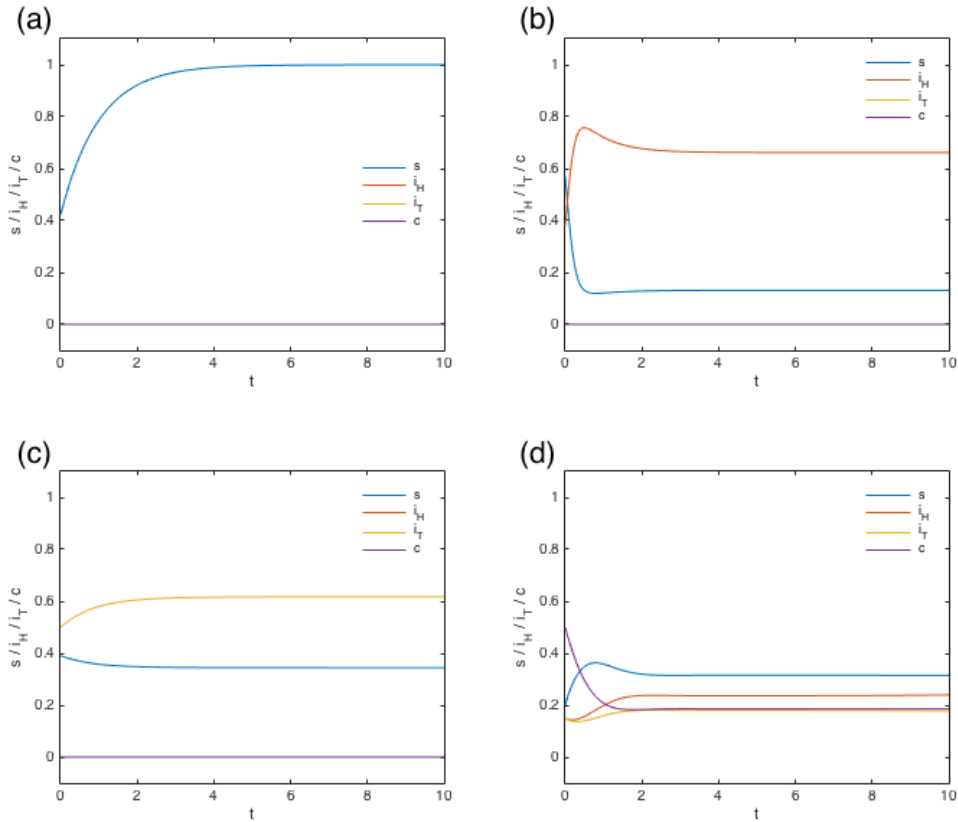


Figura 4.2: Simulação do modelo para as condições iniciais (a) $s_0 = 0.42, i_{H0} = 0, i_{T0} = 0, c_0 = 0$, (b) $s_0 = 0.57, i_{H0} = 0.38, i_{T0} = 0, c_0 = 0$, (c) $s_0 = 0.39, i_{H0} = 0, i_{T0} = 0.50, c_0 = 0$ e (d) $s_0 = 0.20, i_{H0} = 0.15, i_{T0} = 0.15, c_0 = 0.50$. Os valores dos parâmetros que foram usados encontram-se na Tabela 4.1 exceto os do gráfico (d), que foram usados os valores: $\beta_{H2} = 6.633, \beta_{T2} = 6, \mu_{H2} = 0.0125, \mu_{T2} = 0.0625, \mu_{C2} = 0.375$.

A população de suscetíveis diminui com o aumento de β_{H2} (Figura 4.4a). O impacto na população de infetados com o VIH é inverso: com o aumento de β_{H2} o número de indivíduos com VIH aumenta. No entanto, se o valor de β_{H2} for suficientemente baixo a população de infetados com o VIH pode diminuir drasticamente e chegar a zero (Figura 4.4b). Observa-se aqui uma bifurcação do ponto endêmico do VIH para o equilíbrio livre de doença.

Relativamente ao parâmetro β_{T2} , à medida que este aumenta, a população de suscetíveis diminui (Figura 4.5a), ao inverso do que acontece com o número de indivíduos infetados com tuberculose, que aumenta com β_{T2} . O número de infetados com tuberculose pode reduzir abruptamente para valores mais baixos de β_{T2} (Figura 4.5c). Observa-se também aqui uma nova bifurcação, esta do equilíbrio endêmico de tuberculose para o equilíbrio livre de doença,

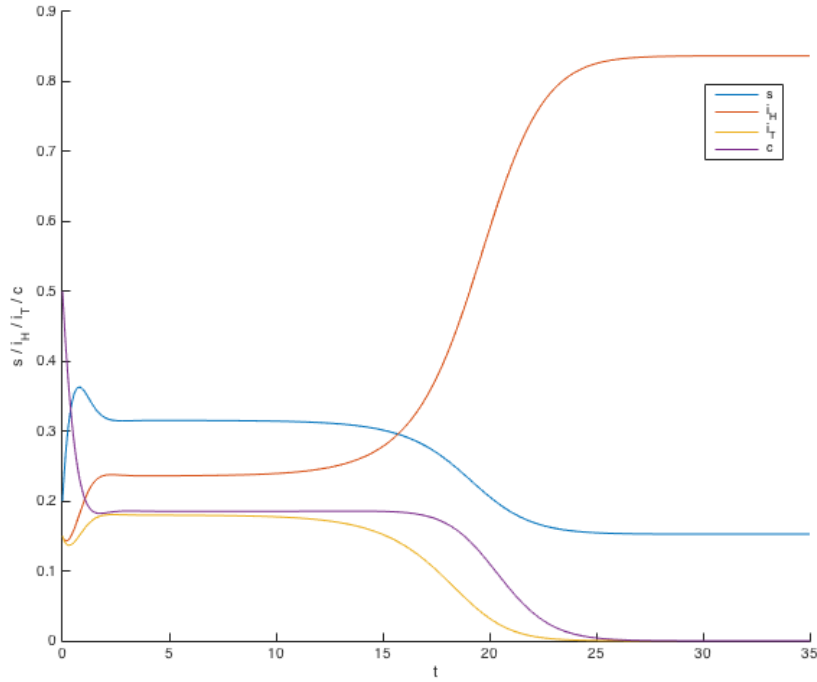


Figura 4.3: Simulação do modelo para as condições iniciais $s_0 = 0.20, i_{H0} = 0.15, i_{T0} = 0.15, c_0 = 0.50$. Os valores dos parâmetros que foram usados encontram-se na Tabela 4.1 exceto os parâmetros: $\beta_{H2} = 6.633, \beta_{T2} = 6, \mu_{H2} = 0.0125, \mu_{T2} = 0.0625, \mu_{C2} = 0.375$.

quando β_{T2} diminui.

A Figura 4.6 mostra o impacto que a variação de α_{T2} tem junto da população. Pode-se observar na Figura 4.6a que quando α_{T2} aumenta, então a população de suscetíveis também aumenta. Já a população de infetados com tuberculose diminui com o aumento da taxa de tratamento/recuperação da tuberculose, como era expectável. Como se pode ver pela Figura 4.6c, se o valor de α_{T2} for suficiente elevando então o número de indivíduos com tuberculose pode mesmo desaparecer.

Conclusões

O Modelo i, uma versão melhorada de [1], é um modelo para a coinfeção do vírus do VIH e da tuberculose. Acrescentaram-se dois parâmetros adicionais de forma a poder analisar o seu impacto no modelo: a taxa de recuperação da tuberculose e a taxa de recuperação da tuberculose dos indivíduos coinfetados. Os valores dos parâmetros estão dentro do que é biologicamente aceitável [1, 3, 8].

Foram calculados os números de reprodução para o VIH, para a tuberculose e para o modelo

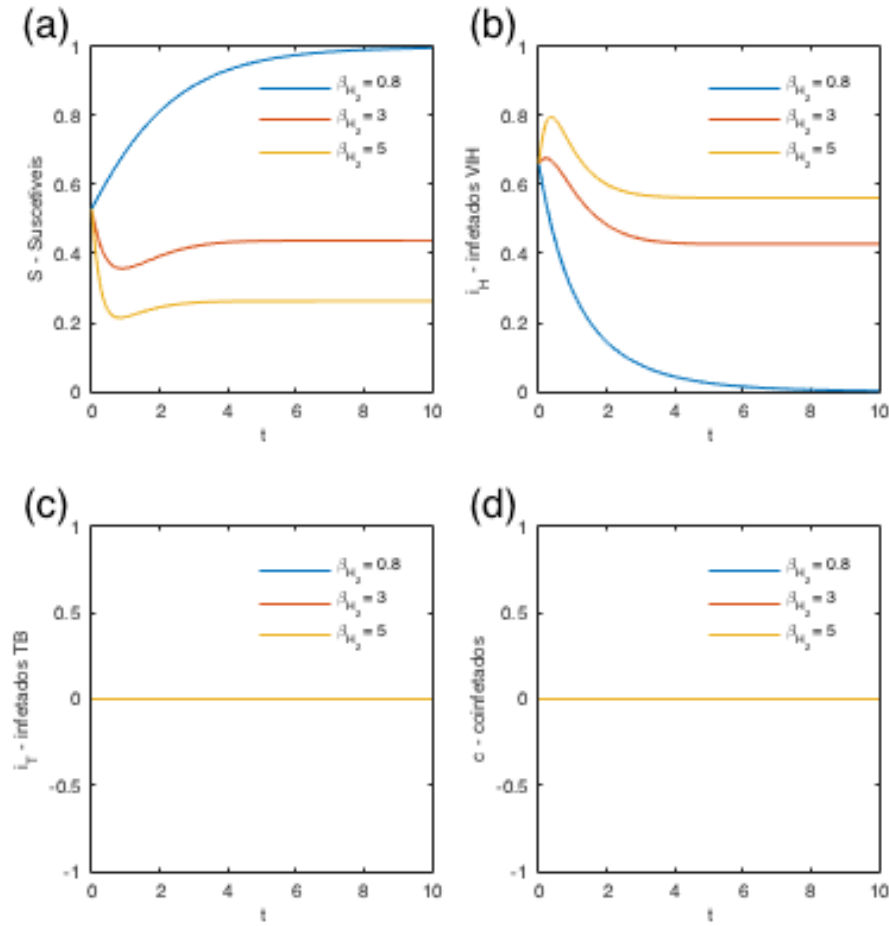


Figura 4.4: Dinâmica da população de suscetíveis (a), infetados com o VIH (b), tuberculose (c) e coinfetados (d), para diferentes valores de β_{H_2} . Os parâmetros são os da Tabela 4.1. Condições iniciais: $s_0 = 0.53, i_{H0} = 0.66, i_{T0} = 0, c_0 = 0$.

completo, dados por \mathcal{R}_H , \mathcal{R}_T e \mathcal{R}_i , respetivamente, assim como os pontos de equilíbrio. Conclui-se que o ponto de equilíbrio endémico de VIH existe se e só se $\mathcal{R}_H > 1$. O mesmo acontece com o ponto de equilíbrio endémico de tuberculose, que existe se e só se $\mathcal{R}_T > 1$. Relativamente à estabilidade dos pontos de equilíbrio, mais concretamente para o ponto de equilíbrio livre de doença, este é assintoticamente estável quando \mathcal{R}_H e \mathcal{R}_T são ambos menores que 1.

As simulações numéricas feitas no *software Matlab* foram extremamente úteis para se poder fazer uma melhor análise do comportamento qualitativo do modelo. Fizeram-se variar os parâmetros β_{H_2} , β_{T_2} e α_{T_2} . Concluiu-se que aumentando os valores de β_{H_2} e β_{T_2} , faz aumentar a população de infetados com o VIH e de infetados com tuberculose, respetivamente,

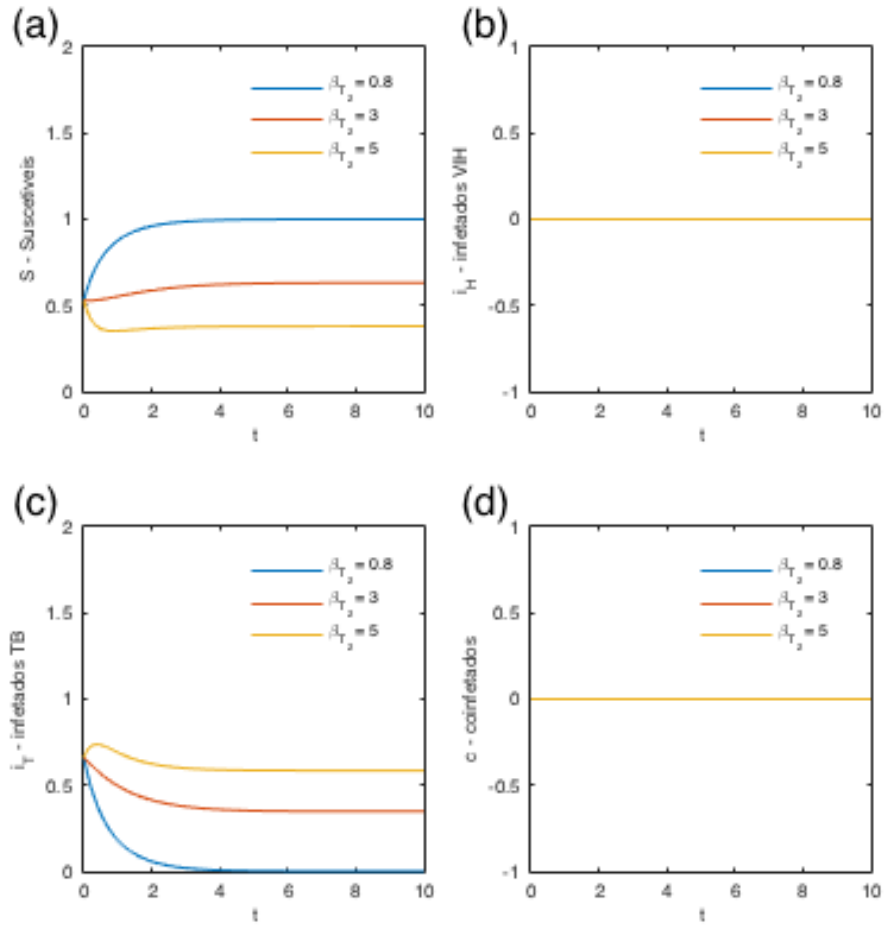


Figura 4.5: Dinâmica da população de suscetíveis (a), infectados com o VIH (b), tuberculose (c) e coinfectados (d), para diferentes valores de β_{T_2} . Os parâmetros são os da Tabela 4.1. Condições iniciais: $s_0 = 0.53$, $i_{H0} = 0$, $i_{T0} = 0.66$, $c_0 = 0$.

e diminuir a população de suscetíveis, como espectável. Por outro lado, aumentar o valor de α_{T_2} faz aumentar a população de suscetíveis e diminuir a população de infectados com tuberculose.

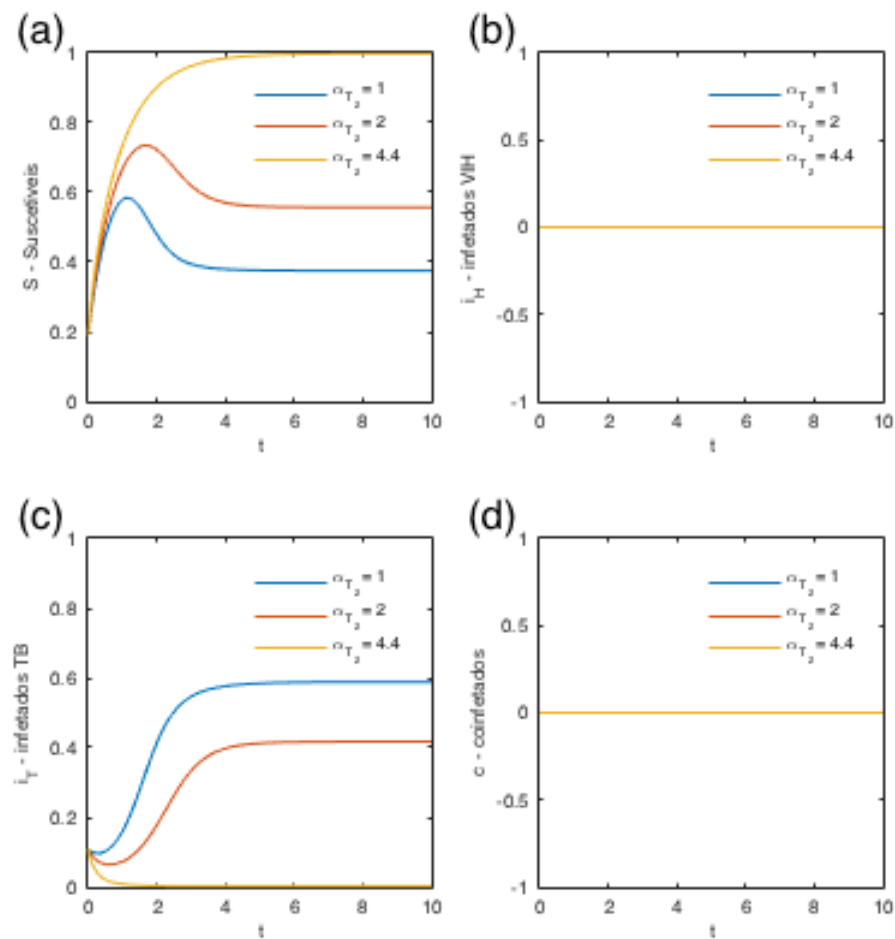


Figura 4.6: Dinâmica da população de suscetíveis (a), infectados com o VIH (b), tuberculose (c) e coinfectados (d), para diferentes valores de α_{T_2} . Os parâmetros são os da Tabela 4.1. Condições iniciais: $s_0 = 0.19, i_{H0} = 0, i_{T0} = 0.11, c_0 = 0$.

Capítulo 5

Conclusões

Neste trabalho começa-se por fazer um resumo alargado a alguns modelos matemáticos para a transmissão da tuberculose e para a coinfeção do VIH e da tuberculose. De seguida, propõe-se um modelo novo para a dinâmica da transmissão da coinfeção do vírus do VIH e da tuberculose (Modelo i).

Os modelos já publicados na literatura permitiram tecer algumas considerações importantes sobre o VIH e a tuberculose. Nomeadamente, os fatores envolvidos no fenómeno da bifurcação para trás são os mesmos que podem contribuir para a eliminação da tuberculose [3]. Um maior atraso inicial na procura de cuidados médicos, aumenta o número de infetados com a tuberculose [6]. A existência de testes para deteção da tuberculose contribuem para a diminuição de infetados.

O estudo da dinâmica da coinfeção permite concluir que a terapia antirretroviral tem um impacto positivo sobre a epidemia da tuberculose analogamente ao tratamento da tuberculose que também tem boas repercussões nos pacientes coinfetados [7].

O Modelo i foi estudado com maior detalhe. Foram calculados os pontos de equilíbrio: o livre de doença, o endémico de VIH, o endémico de tuberculose e o endémico da coinfeção. O ponto de equilíbrio livre de doença é assintoticamente estável quando os números de reprodução do VIH e da tuberculose, \mathcal{R}_H e \mathcal{R}_T respetivamente, são ambos menores que 1. Os resultados da variação de parâmetros relevantes para o modelo, como sendo as taxas de infeção por VIH, β_{H2} , e por tuberculose, β_{T2} , ou a taxa da recuperação da tuberculose, α_{T2} , são biologicamente relevantes. Era espectável que um aumento de β_{H2} ou β_{T2} , se traduzissem num aumento o número de infetados, seja com VIH, seja com tuberculose, respetivamente. Ao invés, aumentando α_{T2} diminuem os infetados e aumentam os suscetíveis. Acrescenta-se a existência de bifurcação do estado endémico para o estado livre de doença para diminuição das taxas de infeção.

Os resultados obtidos no modelo proposto sugerem que este é epidemiologicamente válido e coerente.

5.1 Trabalho Futuro

O trabalho futuro passa por dar continuidade ao estudo de modelos matemáticos da coinfeção do VIH e da tuberculose. Pretende-se validar os modelos estudados com dados da população portuguesa. O trabalho futuro passa ainda por estudar modelos mais complexos.

Referências

- [1] Gakkhar S, Chavda N., *A dynamical model for HIV-TB co-infection*, Applied Mathematics and Computation **218**, 9261-9270, 2012.
- [2] van den Driessche P., Watmough J., *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Mathematical Biosciences **180**, 29-48, 2002.
- [3] Gerberry D. J., *Practical aspects of backward bifurcation in a mathematical model for tuberculosis*, Journal of Theoretical Biology **388**, 15-36, 2016.
- [4] Gerberry D. J., *Trade-off between BCG vaccination and the ability to detect and treat latent tuberculosis*, Journal of Theoretical Biology **261**, 548-560, 2009.
- [5] Gomes M. G. M., Águas R., Lopes J. S., Nunes M. C., Rebelo C., Rodrigues P., Struchiner C. J., *How host heterogeneity governs tuberculosis reinfection?*, The Royal Society **279**, 2473-2478, 2012.
- [6] Mandal S., Arinaminpathy N., *Transmission modeling and health systems: the case of TB in India*, International Health **7**, 114-120, 2015.
- [7] Bhunu C. P., Garira W., Mukandavire Z., *Modeling HIV/AIDS and Tuberculosis Coinfection*, Bulletin of Mathematical Biology **71**, 1745-1780, 2009.
- [8] Augusto F. B., Adekunle A.I., *Optimal control of a two-strain tuberculosis-HIV/AIDS co-infection model*, BioSystems **119**, 20-44, 2014.
- [9] Smith P. G., Moss A. R., Epidemiology of tuberculosis. In: Bloom BR, editor. Tuberculosis: pathogenesis, protection and control. Washington DC: ASM Press, 47-59, 1994.

- [10] Yew W. W., Leung C. C., *Are Some People Not Safer after Successful Treatment of Tuberculosis?*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **171**, 1324-1325, 2005.
- [11] Diekmann O., Heesterbeek J. A. P., *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, 2000.
- [12] Labouriau I. S., *Estabilidade de Pontos de Equilíbrio*, Notas das Aulas, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, 1992.
- [13] Okuonghae D., *A mathematical model of tuberculosis transmission with heterogeneity in disease susceptibility and progression under a treatment regime for infectious cases*, Applied Mathematical Modelling **37**, 6786-6808, 2013.
- [14] Center of Disease Control (CDC), <http://www.cdc.gov/HIV>
- [15] Center of Disease Control (CDC), <http://www.cdc.gov/TB>
- [16] The World Health Organization (WHO), *Global Tuberculosis Report*, 2015.
- [17] The World Health Organization (WHO), *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe*, 2015.
- [18] Carvalho A. R. M., *Modelos matemáticos para a transmissão do vírus HIV/SIDA*, Departamento de Matemática da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, 2013.
- [19] Silva C. J., Torres D. F. M., *Modeling, stability and optimal control of Tuberculosis and HIV/AIDS models with and without time delay*, Palestra apresentada no Centro de Matemática da Universidade do Porto, 2016.
- [20] Rocha D. I. C., *Modelos Matemáticos Aplicados à Epidemiologia*, Faculdade de Economia da Universidade do Porto, 2012.
- [21] Dushoff j., Huang W., Castillo-Chavez C., *Backwards bifurcations and catastrophe in simple models of fatal diseases*, Journal of Mathematical Biology **36**, 227-248, 1998.
- [22] Brauer F., *Backward bifurcations in simple vaccination models*, Journal of Mathematical Analysis and Applications **298**, 418-431, 2004.
- [23] Ziv E., Daley C. L., Blower S., *Potential Public Health Impact of New Tuberculosis Vaccines*, Emerging Infectious Diseases **10**, 1529-1535, 2004.

- [24] Cohen T., Colijn C., Finklea B., Murray M., *Exogenous re-infection and the dynamics of tuberculosis epidemics: local effects in a network model of transmission*, The Royal Society **4**, 523-531, 2007.
- [25] Smith D., Wiegeshaus E., Balasubramanian V., *An Analysis of Some Hypotheses Related to the Chingelput Bacille Calmette-Guérin Trial*, Clinical Infectious Diseases **31**, 77-80, 2000.
- [26] Hart P. D., Sutherland I., *BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life*, British Medical Journal **2**, 293-295, 1977.
- [27] Sutherland I., Lindgren I., *The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies*, Tubercle **60**, 225-231, 1979.
- [28] Gomes M. G. M., Franco A. O., Gomes M. C., Medley G. F., *The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy*, The Royal Society **271**, 617-623, 2004.
- [29] Verver S., Warren R. M., Beyers N., Richardson M., van der Spuy G. D., Borgdorff M. W., Enarson D. A., Behr M. A., van Helden P. D., *Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **171**, 1430-1435, 2005.
- [30] ten Dam H. G., Pio A., *Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination*, Tubercle **63**, 225-233, 1982.
- [31] Gomes M. G. M., Rodrigues P., Hilker F. M., Mantilla-Beniers N. B., Muehlen M., Paulo A. C., Medley G. F., *Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post-exposure interventions*, Journal of Theoretical Biology **248**, 608-617, 2007.
- [32] Nardell E., McInnis B., Thomeas B., Weidhaas S., *Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless*, The New England Journal of Medicine **315**, 1570-1575, 1986.
- [33] Story A., Murad S., Verheyen M., Roberts W., Hayward A. C., *Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison*, Thorax **62**, 667-671, 2007.

- [34] Rodrigues P., Margheri A., Rebelo C., Gomes M. G. M., *Heterogeneity in susceptibility to infection can explain high reinfection rate*, Journal of Theoretical Biology **259**, 280-290, 2009.
- [35] Mahendradhata Y., Utarini A., Lazuardi U., Boelaert M., Stuyft P. V., *Private practitioners and tuberculosis case detection in Jogjakarta, Indonesia: actual role and potential*, Tropical Medicine and International Health **12**, 1218-1224, 2007.
- [36] Wells W. A., Ge C. F., Patel N., Oh T., Gardiner E., Kimerling M. E., *Size and Usage Patterns of Private TB Drug Markets in the High Burden Countries*, PLoS ONE **6**, 2011.
- [37] Thieme H. R., *Persistence under relaxed point-dissipativity (with applications to an epidemic model)*, SIAM Journal on Mathematical Analysis **24**, 407-435, 1993.
- [38] Schmitz, S. F. H., *Effects of treatment or/and vaccination on HIV transmission in homosexuals with genetic heterogeneity*, Mathematical Biosciences **167**, 1-18, 2000.